

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1919

THÈSE

N^o **236**

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

J. REILLY

Interne des Hôpitaux de Paris.

LES FORMES GRAVES

DE LA

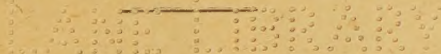
SPIROCHÉTOSE ICTÉRIGÈNE

(L'HÉPATO-NÉPHRITE)

ÉTUDE ANATOMIQUE ET PHYSIO-PATHOLOGIQUE

(Travail du Service des Ictériques de la II^e Armée)

Président : M. TEISSIER, Professeur.



PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1919

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER

ASSESSEURS M. POUCHET
PROFESSEURS MM.

Anatomie.	NICOLAS
Anatomie topographique	N.
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	WEISS
Chimie organique et Chimie générale.	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	N.
Pathologie et Thérapeutique générales.	ACHARD
Bactériologie.	BEZANCON
Pathologie interne.	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LETULLR
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	I.
Médecine légale.	N.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	N.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
	WIDAL
	GILBERT
Clinique médicale.	CHAUFFARD
	N.
	HUTINEL
Maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELMF
Clinique des maladies du système nerveux	PIERRE MARIE
	PIERRE DELBET
	QUENU
Clinique chirurgicale.	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONN
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	RIBEMONT-DESSAIGNES
	N.
Clinique gynécologique.	AUGUSTE BROCA
Clinique chirurgicale infantile	ALBERT ROBIN
Clinique thérapeutique.	MARFAN.
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance.	TEISSIER
Clinique des maladies infantiles	

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A)
BRUMPT	LARBE (Henr)	MULON	SICART
CAMUS	LIGNEL-LESTRE	NICLOUX	TANON
CASTAIGNE	L'ANGELOIS	NOBECOURT	TERRIEN
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TIFFENEAU
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	VILLARET
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	ZIMMERN
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. TEISSIER

Professeur de Clinique des Maladies Contagieuses à la Faculté de Médecine,
Membre de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

A M. LE DOCTEUR M. GARNIER

Médecin de l'Hôpital Lariboisière.

*En hommage de mon respectueux
attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat.

MM. le Docteur BAZY.
le Docteur VARIOT.
le Docteur DARIER.
le Professeur REYMOND (*in memoriam*).
le Professeur BAR.

Internat.

MM. le Docteur RICHARDIÈRE.
le Professeur agrégé SICARD.
le Professeur agrégé MACAIGNE.
le Professeur P. TEISSIER.

AVANT-PROPOS

Survenue à un moment où la guerre multipliait les cas d'ictère infectieux primitif, la découverte par Inada et Ido de « *Spirochæta ictero-hemorrhagiæ* » a dû à cette opportunité son retentissement particulièrement rapide. Dans tous les pays belligérants, les auteurs se sont empressés de soumettre à une enquête étiologique le nombre considérable d'ictères aigus offerts à leur observation. L'abondance des documents a permis ainsi en quelques mois de connaître dans ses moindres détails la symptomatologie de la Spirochétose ictérigène, de délimiter son cadre nosologique, de préciser enfin la valeur respective des méthodes qui permettent de caractériser dans l'organisme son agent infectieux. Toutes ces acquisitions viennent de faire l'objet de l'important Mémoire de MM. Martin et Pettit (1), à qui nous sommes également redevables d'une étude expérimentale de l'affection.

Exposer à nouveau l'ensemble de nos connaissances sur l'ictère infectieux à spirochètes, eut donc été faire œuvre superflue. D'ailleurs, les conditions où nous

(1) L. Martin et A. Pettit. *Spirochétose ictéro-hémorragique*. 1 vol. in-8°, 284 p. Paris 1919.

étions placé aux Armées, loin de toute source d'informations bibliographiques nous aurait empêché de mener à bien cette tâche. Ce sont là les raisons qui nous ont incité à restreindre le travail suivant, qui n'envisagera que les manifestations graves de l'infection spirochétienne chez l'homme.

A tous les observateurs qui ont suivi de nombreux cas de spirochétose ictérigène, il est apparu que les formes sévères de l'affection se résument en une symptomatologie invariable. Le tableau clinique, réduit d'abord à ses phénomènes infectieux et à ses bruyantes manifestations hépatiques, se développe, puis s'achève dans l'insuffisance rénale. Une évolution aussi particulière n'avait pas été sans retenir depuis fort longtemps l'attention des auteurs. Il suffit en effet de se reporter aux observations « d'ictère grave à forme rénale », d'« hépato-néphrite », d'ictère infectieux mortel avec azotémie, pour se convaincre qu'un même type morbide s'est trouvé successivement décrit sous ces termes différents, empruntés à la clinique, l'anatomie pathologique ou la physio-pathologie, dont chacun reflète les tendances du moment.

L'erreur serait pourtant de croire que cette symptomatologie immuable traduise dans chaque cas la coexistence à un même degré, de lésions rénales et hépatiques. Rien ne paraît au contraire plus variable comme nous l'indiquons, dans la première partie de ce travail, que les constatations faites à l'autopsie à tel point qu'il n'est pas absolument exceptionnel de noter chez un malade mort anurique, en même temps que de

profondes altérations du foie, l'intégrité à peu près parfaite des reins.

Il convenait donc, après avoir établi dans chaque observation l'état respectif de ces deux organes et fixé toutes ses modalités, de rechercher si la physio-pathologie, à l'encontre de la clinique, ne parviendrait à les apprécier. C'est à cette étude que nous avons consacré la dernière partie de ce mémoire, tentant ainsi une dissociation physio-pathologique de l'hépatonéphrite qui, jusqu'alors, n'avait pas été réalisée. L'essai reste souvent d'ailleurs infructueux, tellement est étroite la solidarité fonctionnelle entre le foie et les reins, dont la spirochétose en ses formes graves constitue l'expression morbide la plus parfaite.

Ce n'est pas qu'à ce seul point de vue que les manifestations sévères de l'infection spirochétienne méritent d'être connues. Que l'on se reporte dans les Traités classiques à la description de « l'ictère grave », on y voit figurer, à côté de cas typiques d'hépatonéphrite spirochétienne, des observations d'ictère infectieux mortel où les signes d'insuffisance hépatique occupent durant la courte évolution une place prépondérante, et que caractérisent à l'autopsie les lésions de l'atrophie jaune aiguë du foie. Ces faits ont été confondus dans un même syndrome à un moment où la conception régnante voulait que les germes pathogènes les plus divers fussent susceptibles de reproduire toutes les variétés cliniques de l'ictère infectieux et toutes ses modalités anatomiques.

Observant avec notre Maître, M. M. Garnier, un nombre

considérable de malades atteints d'ictère aigu, nous constatons bientôt que la clinique, l'hématologie, l'anatomie pathologique, la physio-pathologie affirmaient l'autonomie complète de ces deux variétés d'ictère grave. Chez aucun des sujets qui devaient succomber à l'atrophie jaune aiguë, nous ne parvenions d'autre part, malgré la multiplicité des examens, à mettre en évidence le parasite d'*Inada*. Aussi, chemin faisant, avons-nous brièvement indiqué dans le cours de ce travail, les caractères distinctifs qui permettent d'opposer l'hépatonéphrite spirochétienne à l'atrophie jaune aiguë du foie, nous réservant de les développer ultérieurement.

La découverte des savants japonais n'aura pas seulement permis d'individualiser une entité nosologique nouvelle. Elle a eu pour effet d'apporter à l'étude des différents types morbides et parfaitement définis d'ictères infectieux la notion d'une étiologie spécifique, et c'est à la lueur de cette notion que le démembrement de « l'ictère grave primitif » paraît appelé à s'opérer.

Les recherches qui ont fait l'objet de ce travail ont été poursuivies avec M. Marcel Garnier dans le Service des ictériques de la II^e Armée. Certaines des observations que nous avons rapportées sont incomplètes, nous nous en excusons d'avance; les nécessités militaires ne nous ont pas toujours permis de suivre les malades aussi assidûment qu'il eût été désirable.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

En 1886, M. Mathieu (1) rapportait dans la *Revue de Médecine*, un cas d'ictère aigu primitif accompagné de fièvre, de phénomènes généraux et terminé par la guérison. A l'époque où elle parut, cette observation confirmait les travaux de M. Landouzy (2), de M. Chauffard qui venaient tout récemment d'établir que certains ictères aigus réalisent un véritable syndrome infectieux. Elle se différenciait pourtant des précédentes relations par une modalité très particulière de la courbe thermique : après une courte période apyrétique, la température s'était en effet élevée à nouveau, puis accomplissant un cycle régulier, avait définitivement atteint la normale. D'où le titre de « typhus hépatique bénin avec rechute » sous lequel M. Mathieu présentait sa description.

Quelques mois plus tard paraissait en Allemagne une étude de Weil (3), sur « une maladie infectieuse avec

(1) Mathieu. Typhus hépatique bénin, rechute, guérison (*Revue de Médecine*, Juillet 1886).

(2) Landouzy. Typhus hépatique. (In *Gazette des Hôpitaux*, 1883, p. 841 et 913).

(3) Weil. Ueber eine eigenthümliche mit Milztumor, Ikterus und Nephritis einhergehende Infektionskrankheit (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1886, Bd. XXXIV).

tuméfaction de la rate, ictère et néphrite ». Sur les quatre observations qui figurent dans ce travail, deux concernent des cas d'ictère à recrudescence fébrile. L'analogie était donc complète entre les faits mentionnés par Weil et celui qu'avait rapporté précédemment l'auteur français. Une nouvelle observation de M. Mathieu (1), en 1891, venait confirmer la réalité de ce type morbide; les relations de Hanot (2), de Dalché (3), le mémoire de Kelsch (4) en complétaient la description. Dans tous les Traités classiques parus en France les auteurs accordent désormais quelques pages à l'ictère infectieux à rechute, auquel, soucieux d'une question de priorité, ils assignent le nom de Maladie de Mathieu-Weil.

Les cas d'ictère à recrudescence fébrile demeuraient pourtant exceptionnels quand, la guerre, accumulant toutes les conditions d'infection, multiplia brusquement leur nombre. Les anciens chroniqueurs militaires (5) avaient noté la fréquence de l'ictère aigu primitif parmi les troupes en campagne que les événements auxquels nous venons de participer, devaient bientôt rappeler. Dès 1915, apparaissent de petites épidémies de jaunisse qui nécessitent aux Armées la création de services spéciaux. Notre Maître, M. M. Garnier chargé d'un de

(1) Mathieu. Un cas d'ictère fébrile à rechute. (*Gazette des Hôpitaux*, 1891, n^{os} 7, 12).

(2) Hanot. Ictère infectieux bénin à rechute (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, Juin 1896).

(3) Dalché. Ictère infectieux à rechute (*Bulletin de la Soc. Méd. des Hôpitaux*, 12 Juin 1896).

(4) Kelsch A. *Traité des maladies épidémiques*, étiologie et pathogénie des maladies infectieuses. I, p. 178-198. Paris, 1894.

(5) Voir : L. Martin et A. Pettit. Dominique Larrey et la spirochétose ictéro-hémorragique (*Chronique Médicale*, 1916).

ces services observe un nombre considérable d'ictères infectieux dont beaucoup affectent le type de l'ictère à rechute et en reprend la description (1). La maladie de Mathieu-Weil est connue dans tous ses détails.

Seule son étiologie demeurerait imprécise. Si MM. Carnot et Weil-Hallé (2) avaient pu démontrer l'origine paratyphique d'une petite épidémie d'ictère infectieux dont ils avaient été les témoins, l'intervention de ces mêmes germes paraissait à la plupart des auteurs très exceptionnelle. En particulier les hémocultures pratiquées au cours de l'ictère aigu fébrile, soit au début de l'affection, soit pendant la rechute, restaient constamment stériles.

C'est à ce moment que parvenaient en Europe les importants travaux des auteurs japonais, Inada, Ido, Hoki, Kaneko et Ito. Leur mémoire paru en Mars 1916 (3), résume la découverte de « *Spirochæta ictero-hemorrhagiæ* » et établit le type clinique de l'ictère infectieux dont cet agent pathogène est responsable. La confirmation de leurs recherches est rapide, quelques semaines plus tard.

Stokes (4) sur le front anglais isole du sang d'un malade le parasite découvert dès 1914 par Inada et en

(1) M. Garnier. Les formes sévères de l'ictère infectieux (Société Médicale des Hôpitaux, 12 Mai 1916). L'ictère infectieux à recrudescence fébrile (*Presse Médicale*, 31 Août 1916). L'ictère infectieux à phénomènes généraux prédominants (*Paris Médical*, 9 Décembre 1916).

(2) Carnot et Weil-Hallé. *Soc. Méd. des Hôp.*, 1915, p. 377.

(3) Inada, Ido, Hoki, Kaneko et Ito. The etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease (Spirochetosis ictero-hemorrhagica. *Journal of experim. méd.*, Mars 1916.

(4) Stokes et Ryle. A short note on Weil's disease (Spirochetosis ictero-hemorrhagiæ) as it has occurred in the army in Flanders. *Journal R. Army medical corps*, Septembre 1916.

entreprend l'étude. En Octobre de la même année, MM. Martin et Pettit (1) rapportaient les trois premières observations de spirochétose en France auxquelles venaient immédiatement s'adjoindre celles de MM. Costa et Troisier (2), E. Renaux (3), Clément et Fiessinger (4). Dès le mois de Décembre, nous pouvions avec M. M. Garnier (5) en relater 8 nouveaux cas dont un mortel; chez tous nos malades, l'affection avait évolué sous la forme de l'ictère à rechute.

Tandis que se poursuivait cette identification, plusieurs auteurs observaient aux Armées des formes d'ictère infectieux à allure plus sévère dont l'étiologie restait encore imprécise. Les différents travaux que leur a consacrés P. Merklen (6) en constituent la meilleure description. Comme dans la maladie de Mathieu-Weil, l'ictère apparaît au cours d'un syndrome infectieux des mieux caractérisés, mais bientôt éclatent des signes d'insuffisance rénale; le taux des urines s'abaisse, souvent

(1) Martin et A. Pettit. Trois cas de spirochétose ictéro-hémorragique en France (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 10 Oct. 1916).

— La spirochétose ictéro-hémorragique en France (*Presse Médicale*, 14 Déc. 1916).

(2) Costa et Troisier. Un cas de spirochétose ictéro-hémorragique (*Société Médicale des Hôpitaux*, 20 Oct. 1916).

(3) E. Renaux. Note sur la spirochétose ictéro-hémorragique (*Société de Biologie*, 4 Nov. 1916).

(4) P. Clément et N. Fiessinger. Deux cas de spirochétose ictérique avec reproduction expérimentale, spirochéturie et insuffisance glycuronique (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, XL. 2073-2078, 1916).

(5) M. Garnier et J. Reilly. L'ictère infectieux à spirochètes (*Société Médicale des Hôpitaux*, 22 Décembre 1916).

(6) P. Merklen. Ictère grave, hépato-néphrite, aiguë, massive (Réunion médicale de la VI^e Armée, 23 Février 1916). (*Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux*, 19 Mai 1916).

— Sur une forme d'insuffisance hépato-rénale aiguë (*Revue de Médecine*, Mars 1916).

même l'oligurie fait place à l'anurie; en l'espace de quelques jours, la mort survient au milieu d'accidents urémiques.

Les seuls titres d'insuffisance hépato-rénale aiguë (P. Merklen), de néphrite aiguë avec ictère (Ameuille, Parisot et Tixier (1) d'ictère avec néphrite (Pagniez) (2) sous lesquels se multipliaient les observations montrent l'importance des phénomènes, rénaux qui d'un bout à l'autre de l'évolution dominant toute la scène clinique.

Ces faits dont la guerre renouvelait l'actualité étaient très anciennement connus. Mentionnés dans les Traités classiques comme forme rénale de l'ictère grave, ils avaient été nettement individualisés par notre Maître, M. Richardièrre (3) dans l'étude qu'en 1890 il consacrait à l'hépatonéphrite. Depuis lors, la littérature médicale s'était enrichie de nombreuses relations d'ictère infectieux mortel où les manifestations rénales avaient également tenu une place prépondérante. Pour nous en tenir aux cas les plus récents et les mieux suivis, rappelons ceux de MM. Widal et Abrami (4), OEttinger et P. L. Marie (5), Bruhl et Moreau (6). Toutes ces observations avaient

(1) Ameuille, Parisot et Tixier. Néphrites aiguës avec ictère (Société Médicale des Hôp., 7 Avril 1916).

(2) Pagniez et Sheikevitch. Un cas d'ictère avec néphrite (Soc. Méd. des Hôp., 7 Juillet 1916).

(3) Richardièrre. Note sur un cas d'ictère grave à forme rénale (*Semaine Médicale*, 1890, p. 401).

(4) Widal et Abrami. Ictère grave infectieux avec rétention et urémie sèche par azotémie. Perméabilité des voies biliaires. Hyperplasie des cellules hépatiques (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 13 Nov. 1908).

(5) OEttinger et P. L. Marie. Sur un cas d'ictère grave mortel à forme rénale (Soc. Méd. des Hôp., 13 Mars 1914).

(6) Bruhl et Moreau. Note sur un cas d'ictère grave mortel avec azoturie et azotémie et absence presque totale de lésions hépatiques (Soc. Méd. des Hôp., 6 Mars 1914).

entre elles une évidente parenté. Représentaient-elles une entité morbide particulière ou seulement une modalité plus grave de la Spirochétose ictérigène?

La clinique, à l'appui des recherches de physio-pathologie, eût suffi à établir le bien-fondé de cette dernière hypothèse en montrant par quels intermédiaires « l'hépatonéphrite » se reliait à la forme commune et curable de la Spirochétose : l'ictère à rechute.

Même dans les manifestations les plus bénignes de l'infection spirochétienne l'atteinte des reins est constante : elle se reconnaît à la présence dans l'urine, durant les premiers jours, d'albumine et de cylindres granuleux.

Dès que la maladie affecte un certain caractère de gravité, on observe des troubles importants du fonctionnement rénal qui se traduisent par l'oligurie et l'augmentation notable du taux de l'urée sanguine. Au moment où l'ictère s'accuse et où la température descend en lysis, la diurèse s'élève rapidement et l'azotémie décroît; seule persiste pendant la convalescence une quantité souvent appréciable d'albumine dans l'urine. L'existence si fréquente de troubles de la perméabilité rénale permet l'interprétation de certains symptômes si communément observés au début de la maladie de Mathieu-Weil qu'ils font partie intégrante du tableau clinique. Il est vraisemblable en effet que la répétition parfois incessante des vomissements auxquels sont sujets ces malades, l'état de somnolence et d'abattement qu'ils présentent sont liés à l'azotémie.

Dans les formes très sévères de l'affection, les signes

d'insuffisance rénale deviennent manifestes. Durant les premiers jours de l'ictère, la diurèse est considérablement diminuée ; le malade en proie à un état nauséux très pénible reste plongé dans la torpeur ; plus rarement il présente une excitation délirante légère. Ces symptômes persistent deux ou trois jours ou même davantage, puis la crise urinaire survient, l'état général s'améliore, la recrudescence fébrile se manifeste quelques jours plus tard.

On peut enfin, chez des sujets susceptibles néanmoins de guérir, observer au début de l'ictère l'anurie complète suivie bientôt de l'apparition de grands accidents urémiques : crises convulsives épileptiformes, délire, myosis, dyspnée sine materia, parfois même respiration à type de Cheyne-Stokes. Brusquement, la diurèse se rétablit, les troubles urémiques s'amendent, la *température jusque-là normale s'élève à nouveau et décrit son cycle habituel.*

Que l'on se reporte au travail de P. Merklen : les cas d'insuffisance hépato-rénale aiguë terminés par la guérison qui figurent dans ce mémoire sont exactement superposables aux faits précédents. Par l'adjonction progressive de symptômes rénaux, la transition est ainsi établie entre la maladie de Mathieu-Weil et l'hépatonéphrite aiguë qui constituent les deux modalités d'une même entité morbide : la Spirochétose ictérigène, à ses différents degrés de gravité.

La symptomatologie que nous allons tracer, rappellera donc par ses moindres détails celle de « l'ictère grave à forme rénale » auquel nous faisons allusion plus

haut. Est-ce à dire que cette description suffise à résumer tous les cas mortels de Spirochétose ictérigène?

L'issue fatale n'est pas toujours uniquement imputable aux lésions du foie ou des reins. Elle peut être la conséquence d'infections secondaires des voies biliaires qui surviennent à une période déjà avancée de l'affection. A la suite d'une cholécystite ou d'une angiocholite suppurées, quelques malades succombent dans la pyohémie. Nous en avons observé avec M. M. Garnier deux exemples. Hormis cette exception, l'immense majorité des sujets meurent anuriques au début de l'ictère; l'association à la jaunisse de phénomènes urémiques réalise le tableau clinique de l'hépto-néphrite.

CHAPITRE II

L'HÉPATO-NÉPHRITE ETUDE CLINIQUE

Nous connaissons encore bien imparfaitement les différents facteurs qui règlent le degré de gravité de la Spirochétose ictérigène.

La mortalité est d'ailleurs très variable selon les pays. Au Japon, le pourcentage des décès atteint le chiffre de 30,6 pour 100 d'après Inada, 40 pour 100 d'après Oguro et même 48 pour 100 selon Nishy. En France, le pronostic de l'affection est beaucoup plus favorable; sur 147 cas de Spirochétose confirmés bactériologiquement en quelques mois, nous comptons 13 décès, soit une mortalité de 8,8 pour 100.

Si on excepte une petite épidémie apparue dans un village entre le mois d'Août et le mois de Décembre 1916, la Spirochétose ictérigène ne sévissait qu'à l'état sporadique dans le secteur occupé par la 11^e Armée. Les sujets qui succombèrent avaient contracté la maladie dans les localités les plus diverses, et nous n'avons jamais eu connaissance de foyers d'infection particulièrement virulents.

L'influence saisonnière déjà notée par P. Merklen (1) nous a paru plus nette. Aux armées, la Spirochétose s'est montrée une affection estivo-automnale (2). On trouvera dans la thèse de Sasportès (3) une courbe dressée dans le service de M. M. Garnier qui établit la fréquence de la maladie selon les mois de l'année; en 1916, le nombre de cas d'ictère à recrudescence fébrile observés dans la 11^e Armée ne cesse de s'élever de Mars à Septembre où il atteint son maximum (40 cas); en Décembre cinq malades seulement étaient soignés dans le service. Les statistiques de P. Nolf et J. Firket, de Fromme, sont très comparables.

Même en tenant compte de ce fait, il apparaît que la mortalité de l'affection est beaucoup plus élevée durant les mois d'Août, Septembre et Octobre qu'à un autre moment de l'année. Un exemple est particulièrement net; en Octobre 1917, sur 8 spirochètosiques qui, en l'espace de quelques jours, nous furent adressées, 4 succombèrent; la mortalité atteignit ainsi durant cette courte période le chiffre énorme de 50 pour 100.

Il ne nous a pas semblé légitime d'invoquer l'existence de facteurs individuels. L'âge de nos malades, est-il besoin de le rappeler, variait entre 20 et 45 ans; l'issue fatale est survenue chez les sujets les plus jeunes. Nous n'avons d'autre part relevé dans leurs antécédents

(1) Merklen : *loc. cit.*

(2) Il est à remarquer qu'au contraire les cinq cas parisiens diagnostiqués par MM. Martin et Pettit ont apparu durant la saison froide.

(3) Sasportès G. *Les formes fébriles de la Spirochétose ictérique*. Thèse Paris, 1918.

(4) Noll et Firket. *Observations cliniques sur cent cas de Spirochétose ictéro-hémorragique* (*Archives médicales belges*, LXXI, 380-413, 1918).

aucune affection susceptible d'avoir lésé le foie ou les reins.

..

L'évolution de l'ictère grave spirochétien est habituellement rapide. Sitôt la jaunisse apparue, les phénomènes d'insuffisance rénale entrent en scène; la mort se produit entre le 7^e et le 12^e jour. Parfois cependant, les accidents urémiques n'entraînent l'échéance fatale qu'au delà du 3^e septénaire ou même beaucoup plus tardivement (70^e jour dans l'observation de Pissavy) (1). Une distinction est importante à établir entre ces cas aussi bien au point de vue clinique qu'au point de vue anatomique ou bactériologique.

La période pré-ictérique n'offre aucune particularité digne d'être signalée; son début est brusque et s'annonce par des maux de tête, de la fièvre, des douleurs musculaires dans la région lombaire ou les membres inférieurs. En proie à une sensation de courbature très pénible, le sujet présente des vomissements fréquents; souvent apparaissent quelques épistaxis.

Cette phase au cours de laquelle la température se maintient entre 39° et 39°5 se prolonge durant 5 à 6 jours : elle peut exceptionnellement être longue et dépasser un septénaire. La même variabilité s'observe, il est vrai, dans les formes bénignes de l'affection.

L'apparition de l'ictère qui, en quelques heures, se généralise à la peau et aux muqueuses vient caracté-

(1) A. Pissavy. Ictère spirochétosique et néphrite scléreuse. (*Société Médicale des Hôpitaux*, XLII, 835-838, 1918.)

riser la période d'état. Très rapidement l'importance de ce symptôme s'accuse ; les téguments prennent une coloration jaune d'or ou jaune safran.

Durant les jours suivants la jaunisse ne cesse de s'accroître. Sauf dans les cas très rares où l'issue fatale est particulièrement brève, les malades succombent donc au cours d'un ictère intense. *Cette teinte si éclatante des téguments constitue un signe différentiel capital entre l'hépalo-néphrite spirochétienne et l'ictère grave par atrophie jaune aiguë où la jaunisse reste très discrète quelle que soit la durée de l'évolution..*

Malgré son intensité, les malades ne se plaignent habituellement d'aucun prurit ; l'ictère est en effet, comme nous l'indiquerons plus loin, presque uniquement pigmentaire.

A peine ce symptôme est-il constitué que la gravité de l'état général s'affirme. Le facies devient anxieux ; la langue sèche rotie se couvre de fuliginosités, les vomissements incessants rendent l'alimentation impossible ; le hoquet très fréquent dure pendant plusieurs heures consécutives.

La température qui, dans les formes curables de la maladie, descend lentement en lysis subit un abaissement brusque ; vingt-quatre heures après l'apparition de l'ictère, le thermomètre accuse 37°. Cette chute rapide est toujours du plus mauvais augure et doit faire redouter une terminaison fatale. Une fois revenue à la normale, la température se maintient entre 37° et 37°5. Souvent, les malades présentent de la monothermie, les différences entre les maxima et les minima étant à peine

sensibles. L'hypothermie plus rare survient à la période terminale, la température oscille alors entre 36° et 36°5, parfois même elle n'atteint pas 36°.

A part les épistaxis fréquentes au début mais qui d'habitude ne se renouvellent pas, les hémorragies sont inconstantes, même dans les formes graves de l'affection que nous observons en France. Les hématoméses sont rares, exceptionnellement abondantes : elles peuvent ne tenir qu'à la déglutition d'épistaxis. La présence de sang dans les selles est plus fréquente ; on la constate dans un tiers des cas environ, nous n'avons jamais assisté à la production d'hémorragies intestinales très graves.

Chez un seul sujet survinrent d'abondantes hématuries : l'analyse chimique est le plus souvent nécessaire pour déceler dans l'urine la présence du sang.

Rarement apparaissent sur les téguments quelques taches purpuriques ou quelques suffusions hémorragiques ; bien qu'ayant multiplié les ponctions veineuses, il ne nous est pas arrivé de provoquer d'ecchymoses sous-cutanées. La coagulation sanguine s'accomplit dans une durée normale ou se trouve légèrement retardée ; le temps de coagulation varie de 6 à 20 minutes sans jamais excéder ce chiffre. Parfois le caillot normalement constitué est irrétractile (Pagniez) (1) ; habituellement la coagulation s'opère selon la mode plasmatique.

Au nombre des troubles de l'appareil digestif nous avons déjà indiqué la fréquence des vomissements vraisemblablement liés à l'azotémie ; ces vomissements peu-

(1) Pagniez. Les troubles de la coagulation du sang dans la spirochétose ictérique (Société de Biologie, LXXX, 806, 1917).

vent être bilieux. Les selles exceptionnellement diarrhéiques sont décolorées ou présentent une teinte gris fer: dans quelques cas, elles conservent leur coloration normale. Ces deux aspects peuvent se succéder d'un jour à l'autre.

A la palpation, le foie est habituellement douloureux; la douleur ainsi réveillée siège au niveau du bord externe du grand droit dans la région vésiculaire. Son intensité rend difficile l'exploration hépatique; la douleur spontanée est plus rare.

Le foie est augmenté de volume. — Son bord inférieur malaisé à sentir en raison du météorisme abdominal, ou de la sensibilité de la région dépasse de 2 à 5 centimètres le rebord costal. Cette hypertrophie du foie est constante: nous avons pu d'ailleurs la vérifier anatomiquement dans 23 cas.

Il est rare que la rate soit accessible à la palpation: son aire de matité s'étend sur une étendue de 3 à 4 travers de doigt; l'hypertrophie splénique, que l'on observe habituellement au début de la maladie, décroît au moment où survient l'ictère.

Toujours diminué, au dire des malades, durant la période ictérique, le taux des urines ne tarde pas à s'abaisser considérablement. Vingt-quatre à quarante-huit heures après l'apparition de la jaunisse, la diurèse n'atteint plus que 50 à 100 cent. cubes par nyctémère. Souvent même l'anurie est complète. Il est en tous cas très exceptionnel que la sécrétion urinaire ne soit pas entièrement suspendue à l'approche de la mort.

Les urines émises ne contiennent qu'une très faible quantité de pigments biliaires décelables par la méthode

de Grimbert : leur teinte est jaune orangée. L'opposition saisissante entre la coloration si intense des tégu-ments et la teinte quasi normale des urines, permet de reconnaître au lit du malade la gravité des troubles du fonctionnement rénal. C'est à l'imperméabilité complète des reins aux pigments biliaires, que l'ictère doit en partie son exceptionnelle intensité.

L'albuminurie est constante; nous ne l'avons vu manquer qu'une seule fois chez un sujet mort quelques heures après son entrée dans le service; une miction unique put ainsi être examinée. Dans tous les autres cas où ce symptôme fut noté le taux de l'albumine, très variable, oscillait entre 0 gr. 50 et 2 grammes.

A la condition d'être pratiqué durant les premiers jours de l'ictère, l'examen cytologique des urines révèle dans le culot de centrifugation la présence de nombreux cylindres granuleux et de débris cellulaires.

Un autre symptôme de la plus haute importance : l'élévation du taux de l'urée sanguine vient traduire l'atteinte des reins. Signalée pour la première fois par M. Widal et Abrami, l'azotémie fait partie intégrante de la symptomatologie de la Spirochétose. Nous aurons l'occasion plus loin d'en préciser les modalités. Bornons nous à dire que la rétention uréjque dans les formes graves atteint un taux très élevé, oscillant entre 4 et 6 grammes par litre; ces chiffres sont parfois même dépassés. Dans tous les cas, l'azotémie augmente progressivement jusqu'à la mort.

Dès le début de l'ictère, le sujet se plaint d'une lassitude extrême; étendu dans le décubitus dorsal, les paupières demi-closes, indifférent à ce qui l'entoure, il se

prête difficilement à tout examen ou répond avec peine et d'une voix éteinte aux questions posées. En quelques heures, les troubles cérébraux font de rapides progrès. Le malade inerte, immobile, reste en prostration complète; les excitations un peu vives parviennent à le sortir momentanément de la torpeur; puis la perte de connaissance devient totale.

Habituellement le coma n'apparaît que dans les dernières heures qui précèdent la fin. Durant les périodes de lucidité, le sujet conscient de la gravité de son état se plaint d'un malaise général indéfinissable, ou d'une gêne respiratoire qui s'accroît sans cesse. L'anxiété est vive; elle détermine une agitation légère, aisément calmée; c'est très exceptionnellement que l'on note un délire d'action passager.

Fréquemment apparaissent des crises convulsives; généralisées, elles évoluent selon les phases tonique et clonique et s'accompagnent de morsure de la langue; localisées, elles affectent le type jacksonnien; ces crises peuvent se répéter durant la même journée. Dans leur intervalle le malade reste plongé dans la torpeur.

La mort survient parfois au cours d'une crise épileptiforme; à la phase de résolution musculaire, les mouvements respiratoires s'arrêtent, la face se cyanose, les battements cardiaques d'abord tumultueux s'espacent, puis se suspendent définitivement.

Les signes d'irritation méningée nous ont paru faire constamment défaut; nous n'avons observé dans ces formes graves, ni raideur de la nuque, ni contracture musculaire, ni troubles vaso-moteurs.

Les pupilles sont habituellement en myosis. De tous les troubles oculaires, l'amblyopie est le symptôme le plus fréquent.

Il est classique de décrire au cours de « l'ictère grave » une succession de troubles cérébraux dus à l'insuffisance hépatique. Leur existence ne saurait être mise en doute; les manifestations nerveuses constituent en effet un élément important du syndrome clinique de l'atrophie jaune aiguë du foie. Dans cette affection qui réalise au plus haut degré le tableau de l'insuffisance hépatique, la symptomatologie des accidents cérébraux est toute différente. La perte de connaissance est très rapide; elle suit immédiatement l'apparition du subictère et s'accompagne d'une agitation extrêmement vive et continuelle. Incapable de se lever ou d'exécuter une série de mouvements coordonnés, le sujet se roule perpétuellement sur lui-même au point que la contention devient vite nécessaire; incapable de proférer la moindre parole, il pousse constamment des cris inarticulés; l'hypéresthésie est extrême, le pincement de la peau, la pression des masses musculaires amènent un redoublement des cris et de l'agitation. Cet état persiste jusqu'à la mort.

Dans tous les cas, le tableau clinique était si net, qu'averti par une première observation, nous avons pu ultérieurement à trois reprises poser le diagnostic d'atrophie jaune aiguë du foie, diagnostic qui fut chez chaque malade anatomiquement confirmé.

Les troubles cérébraux dus à l'insuffisance hépatique sont donc très différents de ceux que l'on voit apparaître

au cours de la Sprochétose ictérigène. *Ici les accidents nerveux relèvent de l'insuffisance rénale.* Manifestations cérébrales de l'azotémie ils en suivent les variations; ils surviennent au moment où le taux de la rétention azotée devient considérable et sont susceptibles de s'amender si la perméabilité rénale se rétablit et si l'azotémie décroît.

Dès qu'apparaissent les premiers phénomènes urémiques, la respiration se modifie; courte et irrégulière, elle est parfois entrecoupée de périodes d'acnée; il est rare qu'on observe un véritable rythme de Cheynes-Stokes.

Dans la grande majorité des cas, la dyspnée reste du type sine materia; l'expectoration est nulle ou se réduit à quelques crachats mousseux; l'auscultation ne révèle aucun bruit anormal; tout au plus, l'oreille perçoit-elle quelques râles sibilants disséminés dans l'étendue des deux poumons. Il est cependant possible, pour peu que l'affection se prolonge de quelques jours, de voir apparaître les symptômes d'une congestion pulmonaire hypostatique.

Durant toute la durée de l'évolution le pouls est rapide. Alors même que la température est revenue à la normale et que les sels biliaires s'accumulent dans le torrent circulatoire, le nombre des pulsations oscille entre 90 et 110 par minute. En règle habituelle, le pouls s'accélère à l'approche de la mort; nous avons cependant vu dans un cas le nombre des pulsations s'abaisser de 125 à 84, puis à 68 dans les quelques heures qui précédèrent l'issue fatale.

Les bruits du cœur sont ordinairement normaux ; l'auscultation révèle cependant parfois dans la région de la pointe un souffle léger, doux, systolique ou mésosystolique, sans propagation, dont l'intensité et le timbre sont susceptibles de varier d'un examen à l'autre. Ces caractères plaident en faveur de l'origine extra-cardiaque du souffle.

A l'autopsie de ces malades nous avons pourtant observé dans deux cas, sur la grande valve de la mitrale la présence de petits placards ecchymotiques. Les examens histologiques nous ont montré à ce niveau une abondante infiltration de leucocytes polynucléaires et de globules rouges englobés dans un réseau fibrineux. Après imprégnation argentique nous n'avons pas retrouvé de Spirochètes sur les coupes. Bien que la nature des lésions n'ait pu être élucidée, nous pensons qu'il convient de leur rapporter les modifications des bruits valvulaires et l'apparition du souffle.

Il est habituel que la tension artérielle s'abaisse au moment où apparaît l'ictère : cette hypotension qui s'observe également dans les formes bénignes de l'affection peut relever de facteurs multiples : présence des sels biliaires dans la circulation, lésions des surrénales. La tension maxima varie entre 12 et 13 centimètres de mercure à l'oscillomètre de Pachon ; la tension minima atteint 8 à 9 centimètres.

Par une progression régulière, la tension se relève et se maintient à une hauteur normale durant les quelques

jours où la maladie va évoluer. Plus rarement, dans les heures qui précèdent l'issue fatale, on voit apparaître un véritable état de collapsus cardiaque que caractérisent la petitesse et l'accélération du pouls, la diminution des bruits du cœur, la cyanose de la face, le refroidissement des extrémités. L'hypotension est alors très marquée; chez un de nos sujets la tension artérielle qui, la veille de la mort, atteignait 16-7 à l'oscillomètre de Pachon, tomba brusquement à 8-4.

Chez les malades qui présentent *au complet* la symptomatologie que nous venons d'indiquer, la guérison est exceptionnelle. Nous l'avons pourtant vu survenir dans trois cas. Elle est annoncée par une reprise de la diurèse qui *durant plusieurs jours* se maintient à un taux très élevé. Progressivement, les accidents urémiques s'amendent, le malade sort de la torpeur où il était plongé, les vomissements cessent, l'ictère décroît. Ces observations, malheureusement trop rares, méritent d'être rapprochées de celles qui furent étudiées par les anciens auteurs sous le nom d'ictère pseudo-grave.

La mort est la terminaison habituelle; elle survient du 7^e au 13^e jour de l'affection, soit du 3^e au 8^e jour de l'ictère, ces différences étant dues à la durée très variable de la période pré-ictérique.

L'issue fatale peut apparaître brusquement au cours d'une crise épileptiforme ou par collapsus cardiaque. En règle habituelle, l'évolution est progressive; en même temps que l'ictère s'accuse, l'oligurie fait place à l'anurie. Bientôt la dyspnée s'accroît, le pouls s'accélère et présente des irrégularités, la perte de connais-

sance devient complète ; le malade succombe dans le coma ou présente avant de mourir quelques mouvements convulsifs.

Comme on le voit, la description précédente est entièrement comparable à celle qui fut donnée antérieurement par différents auteurs sous le nom d'hépatonéphrite, d'ictère grave à forme rénale : même début fébrile, même intensité de l'ictère, même hypertrophie du foie, même importance des accidents urémiques. *Ce tableau à peu près invariable, nous a paru pathognomonique* ; il permet de reconnaître avant tout contrôle bactériologique l'origine spirochétienne de l'ictère.

Ainsi s'affirme la variété des aspects cliniques sous lesquels évolue l'infection spirochétienne chez l'homme. Les formes curables réalisent le type clinique de l'ictère infectieux à rechute ; les formes graves entraînent dans l'immense majorité des cas, la mort, au début du deuxième septenaire, bien avant que la recrudescence fébrile n'ait pu se manifester.

L'ictère infectieux à rechute, l'hépatonéphrite, sont l'expression clinique d'une même affection morbide : la Spirochétose ictérigène à ses différents degrés de gravité. Une enquête bactériologique, à la condition d'être judicieusement établie, permettra dans tous les cas de retrouver l'agent pathogène spécifique.

*
* *

Dans une dernière éventualité, l'échéance fatale se retrouve être reportée au delà du 20^e jour. La description clinique de ces formes mortelles de la Spirochétose

ne saurait longtemps nous attarder. De telles observations sont d'abord rares, nous n'en avons suivi que trois avec M. M. Garnier; le diagnostic étiologique en est ensuite facile grâce à la durée relative de l'évolution. La mort est en effet suffisamment tardive pour que le symptôme si caractéristique de la Spirochétose, la recrudescence fébrile, se soit manifestée, pour que le diagnostic bactériologique ait pu être établi par la mise en évidence dans le sang de ces malades d'anticorps spécifiques.

Chez nos sujets, l'issue fatale se produisit entre le 20^e et le 39^e jour.

La période pré-ictérique de la maladie se compose des symptômes infectieux habituels.

En même temps que l'ictère, apparaissent les signes que nous avons précédemment mentionnés : abattement et état de torpeur du malade, sécheresse de la langue, chute rapide de la température, répétition incessante du hoquet et des vomissements. L'ictère prend bientôt une teinte éclatante, l'oligurie devient extrême; parfois même l'anurie est complète durant vingt-quatre ou trente-six heures.

Cependant une amélioration survient; la diurèse s'élève et peut atteindre plusieurs litres par nyctémère; les urines émises renferment momentanément une quantité notable de pigments biliaires. Dans les jours qui suivent, le sujet devient plus lucide, son pouls diminue de fréquence, les vomissements s'espacent, le taux de l'azotémie décroît.

Cette amélioration est de courte durée; l'apparition

de la rechute fébrile qui tantôt demeure à l'état d'ébauche, la température revenant à la normale au bout de deux ou trois jours, tantôt revêt une forme régulièrement cyclique, marque la reprise des phénomènes graves du début. Le sujet retombe dans la torpeur, son pouls s'accélère; les vomissements se répètent et rendent toute alimentation impossible. Sur le tronc, les membres, apparaît une éruption érythémateuse ou purpurique. Il est fréquent de noter à l'auscultation du cœur l'existence d'un frottement péricardique bref, râpeux.

Fait digne de remarque, la diurèse n'est jamais très diminuée; le volume des urines se maintient même à un taux sensiblement normal jusqu'à l'approche de la mort. Leur teinte orangée de plus en plus claire, hors de proportion avec l'intensité de la jaunisse, indique cependant que l'excrétion rénale est complètement viciée. Dans tous les cas, l'élévation incessante de l'azotémie est un autre témoignage de l'insuffisance fonctionnelle des reins.

Cet état peut se prolonger durant deux à trois semaines. Considérablement amaigri, le malade présente des alternatives de somnolence et d'agitation : il succombe dans la cachexie et le coma, à moins qu'une complication infectieuse ne précipite le dénouement.

La plus fréquente est la parotidite suppurée; elle peut survenir à toutes les périodes de l'affection; nous l'avons vue dans un cas terminé par la mort, précéder l'apparition de l'ictère. Cette complication, signalée très anciennement par de nombreux auteurs au cours de

l'ictère grave, s'explique aisément si l'on tient compte que tous ces malades sont des urémiques. L'atteinte des glandes salivaires au cours de l'urémie crée un point d'appel pour l'infection vraisemblablement d'origine pharyngo-buccale.

L'infection secondaire des voies biliaires au cours de la Spirochétose est une autre complication intéressante à connaître en raison des erreurs de diagnostic auxquelles elle expose. La symptomatologie qu'elle suscite est, très fruste. Chez un sujet qui présentait jusque là le tableau habituel de l'hépto-néphrite, la température s'élève brusquement; de 36°5 elle atteint 39° en quelques heures ou même davantage. Le malade, abattu, prostré, accuse une douleur plus ou moins vive dans l'hypocondre droit. Au palper rendu d'ailleurs difficile par la contracture de la paroi, la région vésiculaire est très sensible.

La mort suit de près l'apparition de ces accidents. A l'autopsie, la vésicule biliaire, énorme, distendue contient un liquide séro-purulent ou hémorragique; dans un cas, l'ensemencement de la bile donna du streptocoque à l'état pur.

Cette notion des infections secondaires au cours de la Spirochétose oblige aujourd'hui à faire les plus grandes réserves sur l'authenticité d'un certain nombre d'observations d'ictère grave mortel dues au streptocoque, au pneumocoque, au staphylocoque, etc., qui furent précédemment rapportées. Leur description se superpose exactement à celle de l'hépto-néphrite spirochétiennne, l'évolution des accidents infectieux est rigoureusement

identique; les constatations anatomiques sont enfin en tous points comparables.

*
* *

Au début de ce travail, nous avons montré par quelle succession de faits s'opérait la transition entre l'hépatonéphrite et l'ictère infectieux à rechute. A mesure que croît la gravité de l'infection, les symptômes d'insuffisance rénale s'accroissent; le parallélisme est si rigoureux qu'il semblerait que le pronostic de la Spirochétose se trouve uniquement lié à l'état des reins. L'étude des formes mortelles de la maladie conduit à la même conclusion. Les sujets meurent anuriques, après avoir présenté une série d'accidents cérébraux, respiratoires, digestifs imputables à l'urémie. C'est à peine si les symptômes d'insuffisance hépatique sont ébauchés; on observe en particulier jamais ni les hémorragies profuses, ni les troubles nerveux caractéristiques de l'atrophie jaune aiguë du foie. A l'encontre de cette affection, l'ictère prend une intensité de plus en plus grande, l'azotémie ne cesse de s'élever; si cet accroissement est en grande partie la conséquence de l'imperméabilité rénale, il n'en montre pas moins que les fonctions biliaires et uréopoiétiques du foie s'accomplissent jusqu'à la mort.

L'analyse des observations eut ainsi conduit à admettre la prépondérance des lésions rénales sur les lésions hépatiques. Nous allons montrer plus loin que les altérations du foie, parfois discrètes, peuvent entraîner dans quelques cas la destruction complète des

lobules, que les lésions de l'épithélium rénal exceptionnellement généralisées sont d'habitude parcellaires. Sous un même tableau morbide, évoluent les lésions les plus variées dans leur importance et leur détermination.

CHAPITRE III

LE DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE DE L'HÉPATO-NÉPHRITE SPIROCHÉTIENNE AIGUE MORTELLE

Le grand nombre de cas de Spirochétose ictérigène qui purent être authentifiés aux Armées en l'espace de quelques mois, tient à la facilité du diagnostic bactériologique dans les formes curables de la maladie. Sans entrer ici dans des détails de technique qui dépasseraient notre sujet et pour lesquels nous ne saurions mieux faire que de renvoyer le lecteur au travail de MM. Martin et Pettit, nous rappellerons que les méthodes dont nous disposons se résument en 4 principales :

a. Transmission expérimentale de la maladie par inoculation du sang des malades au cobaye.

Pratiquée durant le premier jour qui suit l'apparition de la jaunisse, cette inoculation transmet au cobaye un ictère mortel dans un délai variable de 8 à 13 jours, exceptionnellement davantage ; les résultats ne sont pour-

tant pas rigoureusement constants. Ils deviennent plus aléatoires si le sang n'est prélevé qu'au deuxième jour de l'ictère.

A partir du 3^e ou du 4^e jour en moyenne, date à laquelle la température revient ordinairement à la normale, cette épreuve est à peu près constamment positive.

Durant la rechute, le sang n'est jamais virulent (M. Garnier (1)).

b. Recherche des Spirochètes dans l'urine, suivie de l'inoculation du culot de centrifugation à l'animal.

Nous avons longuement exposé par ailleurs (2), le mode d'élimination et le moment d'apparition des Spirochètes dans l'urine. C'est en général, du 15^e au 29^e jour de la maladie que la présence des parasites dans l'urine est constatée. Il est rare qu'avant cette date les examens soient positifs; dans la statistique que nous avons établie avec M. M. Garnier, nous en comptons 3 sur 22.

L'inoculation du culot de centrifugation au cobaye est un procédé de contrôle indispensable à l'effet d'éviter une cause d'erreur tenant à la présence dans l'urine de Spirochètes de souillure par contamination du sgmema préputial.

(1) M. Garnier. La transmission au cobaye de l'ictère infectieux primitif. *Société de Biologie*, LXXIX, 928-930, 1916).

(2) M. Garnier et J. Reilly. L'élimination des spirochètes par l'urine dans la Spirochètose ictérigène chez l'homme. (*Presse Médicale*, XXVI, n° 55, 1918).

Cette inoculation pratiquée le premier jour où l'examen des urines décèle l'existence de Spirochètes transmet constamment l'ictère au cobaye. Plus tard la virulence des parasites décroît et les inoculations restent parfois négatives.

c. Présence dans le sérum de sujets atteints de Spirochétose ictérigène d'agglutinines spécifiques.

Le séro diagnostic dont la technique et les résultats ont été parfaitement précisés par MM. Martin et Pettit et Vaudremer (1) paraît actuellement la méthode de choix. Il résulte des recherches de ces auteurs que les agglutinines n'apparaissent d'une manière constante dans le sang qu'à partir du 10^e ou du 11^e jour en moyenne, parfois même après cette date. Dans deux observations seulement, le séro-diagnostic s'est montré positif au 6^e jour et au 10^e jour de la maladie.

d. Recherche d'immunisines spécifiques dans le sérum des malades.

Comme l'ont établi les auteurs japonais, en particulier Hoki et Ito, le sérum des malades à la dose de 1 à 2 centimètres protège le cobaye contre une injection de virus de passage ou une inoculation de cultures de spirochètes. Les immunisines ne peuvent être décelées

(1) L. Martin, A. Pettit et A. Vaudremer. Sur les propriétés agglutinantes et immunisantes du sérum sanguin chez les sujets atteints de Spirochétose ictéro-hémorragique (*Société de Biologie*, LXXX, 949-950, 1917).

— L. Martin et A. Pettit. Séro-diagnostic de la Spirochétose ictéro-hémorragique (*Société Médicale des Hôpitaux*, XLII, 672-675, 1918).

d'une façon constante dans le sang des malades qu'à partir du 14^e ou du 15^e jour. C'est également cette date que nous ont assignée nos recherches.

*
* *

Nous avons tenu à mentionner succinctement ces différentes épreuves, en indiquant le moment approximatif où elles sont susceptibles d'offrir leur appoint au diagnostic étiologique de l'ictère infectieux primitif. Il est désormais aisé de comprendre pourquoi, alors que les formes légères et curables de la Spirochétose sont si aisément dépistées, les formes graves et rapidement mortelles de la maladie risquent d'être méconnues. L'identification qui s'est si rapidement produite pour l'ictère à rechute ne s'est pas poursuivie vis-à-vis « de l'hépatonéphrite » qui, répétons-le, ne représente qu'une modalité plus sévère de la même affection.

On trouverait dans la littérature médicale de ces derniers mois, plusieurs observations « d'intoxication hépato-rénale aiguë », d'« hépatonéphrite aiguë massive » dont l'étiologie demeure imprécise. Tout en reconnaissant que l'hypothèse d'une infection par « Spirochœta ictero-hémorrhagice » est assez vraisemblable, leurs auteurs formulent quelques restrictions, toutes les tentatives faites pour déceler le parasite ayant échoué.

Ces réserves paraîtront justifiées. Nous avouons pourtant que la lecture des observations ne nous laisse aucun doute sur leur nature véritable : la symptomatologie qu'elles reproduisent est identique, trait pour trait,

à celle de l'ictère grave spirochétien, que nous avons tracée dans le chapitre précédent. —

Il est à craindre que des relations analogues d'hépatonéphrite d'origine indéterminée se multiplient encore à l'avenir, en raison des difficultés considérables que rencontre parfois le diagnostic microbiologique. *La mise en évidence de l'agent pathogène est en effet particulièrement délicate dans les formes très graves de la Spirochétose où l'échéance fatale ne dépasse pas le 12^e jour.* Or c'est là, comme nous l'avons indiqué, l'éventualité la plus fréquente; le plus grand nombre des sujets succombent au début du deuxième septenaire.

A cette date, la recherche des Spirochètes dans l'urine suivie de l'injection du culot de centrifugation à l'animal représente un procédé de diagnostic très infidèle. Le nombre de résultats positifs n'excède pas 1/7^e des cas. D'ailleurs, les parasites éliminés se réduisent à quelques individus isolés au milieu des cylindres et des détritits cellulaires qui encombrant les préparations; ils peuvent ainsi passer inaperçus.

La valeur de *l'épreuve de l'immunité passive* est tout aussi contestable. Les immunisines, avons-nous dit, n'apparaissent dans le sang qu'à partir du 14^e jour; leur développement est jusqu'à ce moment insuffisant pour protéger l'animal contre une inoculation virulente.

Une même réserve s'impose sur la réponse apportée par le *séro-diagnostic*; cette réaction n'offrant des résultats positifs constants qu'à une période déjà avancée de la maladie. Chez deux sujets que nous avons suivis avec M. M. Garnier, le sérum prélevé au 10^e jour,

soit respectivement vingt-quatre et quarante-huit heures avant la mort, et examiné par M. A. Pettit se montra dépourvu de propriétés agglutinantes.

L'inoculation du sang du malade au cobaye constitue le seul procédé qui puisse être mis en œuvre au début de l'ictère pour en élucider la nature. Malheureusement, l'inoculation, pour avoir quelques chances de succès doit être pratiquée au début de la jaunisse. Elle offre des résultats encore plus infidèles dans les formes très sévères de l'affection où, sitôt l'ictère déclaré, la température tombe brusquement à la normale et la septicémie prend fin.

La méthode ne peut donc être utilisée avec fruit que dans les cas où les malades ayant été suivis durant la période préictérique, on assiste à l'apparition de l'ictère. Cette éventualité est exceptionnelle. Trop souvent, les sujets ne sont examinés qu'à un moment où l'ictère est en plein développement et où les premiers accidents urémiques apparaissent. Pratiquée dans ces conditions, l'inoculation du sang est presque sûrement vouée à l'échec.

*
* *

On conçoit désormais pourquoi il sera souvent difficile, parfois même impossible, de fournir du vivant du malade, la preuve bactériologique de l'affection ; pourquoi les observations d'hépatonéphrite spirochétienne à évolution rapidement mortelle risquent de voir leur véritable nature méconnue. De ce que, toutes les investigations bactériologiques, même judicieusement prati-

quées, auront été infructueuses, il ne sera nullement permis d'infirmier l'origine spirochètienne de l'ictère. La physio-pathologie rend compte des fréquents insuccès: sitôt la jaunisse apparue, les parasites disparaissent de la circulation ; ils se localisent dans le foie ou les reins en y provoquant selon les cas, des lésions anatomiques plus ou moins graves. La mort survient avant que ne se manifestent les réactions humorales qui, dans les formes curables de la maladie, déterminent l'élimination des spirochètes par les urines. Une évolution aussi brève, peut ne laisser derrière elle aucun témoignage bactériologique.

*
* *

La recherche des Spirochètes dans les différents organes prélevés à l'autopsie apparaît donc comme le seul procédé susceptible en certains cas de démontrer la nature réelle de la maladie. Elle devra être pratiquée sur des coupes d'organes imprégnés à l'argent selon la méthode de Cajal, ou le procédé de Manouelian préconisé par MM. Martin et Pettit.

L'examen des coupes ainsi traitées permettra dans quelques cas de déceler très aisément la présence des Spirochètes ; dans d'autres au contraire, les parasites sont en très petit nombre, leur mise en évidence nécessite une étude attentive et très patiente. Selon la période de l'affection où l'issue fatale s'est produite, les spirochètes disparaissent de certains organes; il importe d'être fixé sur ce point dont la méconnaissance expose à de graves mécomptes.

Les auteurs japonais Renjirio Kaneko et Kikiezo Okuda (1) ont étudié la distribution des Spirochètes dans les différents tissus chez 43 sujets qui succombèrent aux différents stades de la maladie. Il résulte de leurs recherches que jusqu'au 7^e jour les parasites sont nombreux et se retrouvent facilement sur les coupes. Le foie, et surtout les reins et les surrénales, renferment une forte proportion de Spirochètes tantôt isolés, tantôt réunis en amas. Il est constant d'en rencontrer également dans le pancréas, le myocarde, la prostate, les testicules, la paroi vésicale, les parois artérielles. Chez les malades qui meurent à cette période, le diagnostic microbiologique ne souffre donc pas de difficultés.

A dater du 7^e jour de l'affection, la destruction des parasites dans l'organisme s'opère rapidement. Les Spirochètes disparaissent presque complètement du foie et des surrénales, leur présence ne peut plus être constatée que dans le tissu musculaire, la paroi intestinale, le parenchyme rénal. Le nombre de micro organismes que contiennent les tissus est d'autant plus faible que l'on s'éloigne davantage du début de la maladie.

Nous avons, dans 11 cas, soumis des fragments d'organes prélevés au cours des autopsies, à l'imprégnation argentique, et nos résultats sont un peu différents de ceux qu'ont rapportés les auteurs précédents. La divergence tient sans doute à ce que les modalités de la Spirochètose telle qu'elle sévit au Japon, ne sont pas

(1) R. Kaneko et K. Okuda. The distribution in the human body of Spirochèta ictero-hemorrhagiæ. *The Journal of experimental Medicine*, XXVI, 325-339, 1917.

entièrement comparables à celles que nous observons en France. La mortalité de l'affection y est en effet très élevée. Cette particulière gravité est étroitement liée à la virulence du germe et à son activité proliférative dans l'organisme humain. Notons, pour n'en citer qu'un exemple, qu'Inada et ses collaborateurs parviennent à reconnaître chez leurs malades la présence de Spirochètes sur de simples frottis de sang : or, une semblable constatation n'a jamais été faite en France. Nous-même, chez des sujets atteints d'une forme sévère, avons examiné de multiples préparations sans déceler jamais un seul parasite. Après hémolyse des globules rouges et examen du culot de centrifugation, les résultats furent tout aussi négatifs. La preuve que les Spirochètes se trouvent en très petit nombre dans la circulation est d'ailleurs contenue dans ce fait que les inoculations du sang au cobaye, pour être positives, doivent être habituellement pratiquées à la dose de 5 ou même de 7 centimètres cubes.

Ces remarques nous permettent de comprendre pourquoi les auteurs japonais constatent si aisément la présence des micro organismes sur les coupes. Par la rapidité de l'évolution, par la multiplication si intense des Spirochètes dans les tissus, par le degré très élevé de la septicémie, la maladie qu'ils observent chez l'homme se rapproche de l'infection expérimentale. Elle entraîne enfin la mort dans une échéance particulièrement brève, circonstance qui modifie un peu les conditions d'examen.

Sur les 11 cas que nous avons étudiés, une seule fois

il nous fut possible de retrouver sur les coupes des parasites en abondance. Le début de l'affection remontait à treize jours mais la période pré-ictérique avait été anormalement longue, si bien qu'au moment où se produisit l'issue fatale, la jaunisse était très légère et la température encore élevée. Tous les fragments d'organes qui furent examinés : foie, reins, surrénales, pancréas, moelle osseuse contenaient des Spirochètes. Au niveau de la substance corticale des reins, les parasites extrêmement nombreux, enchevêtrés en amas, occupaient le tissu interstitiel péri tubulaire.

Dans huit autres cas où la mort survint entre le 7^e et le 13^e jour de la maladie, alors que l'ictère était intense, les Spirochètes n'ont jamais été rencontrés qu'en très petit nombre. *Souvent même leur recherche demeura infructueuse.* Comme le tableau clinique présenté par tous ces malades avait été identique, nous avons dans quelques cas soumis à nouveau des fragments d'organes à la nitration. *En multipliant les coupes et en utilisant différents fragments de reins, nous avons pu retrouver au niveau de la substance corticale quelques parasites* tantôt inclus dans les cellules des tubulo, tantôt englobés au milieu des cylindres. L'examen des autres organes : foie, rate, pancréas, surrénales, myocarde, fut négatif.

La disparition des Spirochètes à cette période de la maladie, est confirmé par le résultat des inoculations. Nous avons à plusieurs reprises injecté à des cobayes des émulsions d'organes les plus divers prélevés aussitôt après la mort. Dans tous les cas où les

examens histologiques, concurremment pratiqués, montrèrent l'absence ou la présence en nombre infime de Spirochètes, les animaux inoculés restèrent indemnes. Nous avons également tenté de reproduire l'infection naturelle des rats en inoculant à ces rongeurs les mêmes émulsions d'organes si pauvres en Spirochètes, tout au moins à l'état d'individus adultes spiralés et colorables après imprégnation argentique. Dans un délai variable de 10 à 30 jours, les rats étaient sacrifiés et leurs organes triturés au mortier, puis additionnés de sérum physiologique injectés à des cobayes. Les résultats ont été entièrement négatifs; tous nos animaux ont résisté.

La méthode des inoculations « *post mortem* » n'est donc pas susceptible d'aider dans ces cas le diagnostic bactériologique.

Lorsque l'issue fatale se produit, du 15^e au 20^e jour, date à laquelle commence habituellement l'élimination des Spirochètes par l'urine, les parasites sont au contraire très nombreux sur les coupes des reins; il est alors aisé de suivre le mécanisme de leur élimination. Franchissant les cellules des tubes contournés les Spirochètes tombent dans leur lumière ou s'agglomèrent au milieu des débris de cylindres; nous n'en avons jamais rencontré dans aucun autre organe.

A partir du 30^e jour, comme nous avons pu nous en convaincre par l'étude de deux cas, la destruction des parasites est complète. Tous nos examens sont demeurés négatifs.

En résumé : la recherche des Spirochètes dans les coupes constitue un excellent moyen de contrôle bacté-

riologique rétrospectif lorsque la mort survient soit au début de l'ictère, soit vers le 20^e jour, moment où commence habituellement l'élimination des micro organismes par les urines.

Quand l'issue fatale a lieu durant la période intercaire, la mise en évidence des Spirochètes est beaucoup plus malaisée. Les recherches devront particulièrement se porter sur les reins où les parasites en très petit nombre se cantonnent dans quelques districts corticaux. *Aussi sera-t-il nécessaire d'examiner différents fragments de cet organe et de multiplier les coupes. A cette seule condition, la présence de Spirochètes pourra être reconnue.*

*
* *

On voit par cet exposé à quelles difficultés se heurte, parfois, le diagnostic bactériologique de l'hépatonéphrite spirochètienne. La mort survient habituellement entre le 7^e et le 15^e jour, alors que pour les raisons que nous avons indiquées plus haut la nature de la maladie n'a pu toujours être élucidé du vivant du sujet. Or, c'est précisément à ce moment que la recherche des Spirochètes dans les tissus offre les moindres chances de succès; les parasites sont en si petit nombre qu'ils risquent de rester inaperçus.

Autant il est aisé d'identifier l'ictère grave spirochètien lorsque l'issue fatale est reportée au delà du deuxième septenaire, autant cette identification peut devenir délicate quand l'évolution mortelle s'accomplit

en quelques jours. Tous les moyens de contrôle dont nous disposons actuellement devront être parallèlement mis en œuvre ; judicieusement utilisés, ils permettront de reconnaître l'agent pathogène responsable.

CHAPITRE IV

L'ETAT DU FOIE AU COURS DE LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRIGÈNE

L'état du foie au cours de la Spirochétose ictérigène, étudié par de nombreux auteurs, a donné lieu aux descriptions anatomiques les plus variées. En 1916, Beitzske (1) signale d'après 5 cas le peu d'intensité des lésions hépatiques et oppose le faible degré de dégénérescence graisseuse à la surcharge pigmentaire des cellules. Quelques mois plus tard, Herxheimer (2) insiste sur les différences qui séparent le foie spirochétosique de l'atrophie jaune aiguë et remarque la fréquence des mitoses typiques ou irrégulières. Sur le front anglais, Dawson et Hume (3), constatant chez trois de leurs malades des altérations relativement peu étendues, les mettent en regard d'une dernière observation dont l'examen dû à Stokes révèle au contraire une dissociation lobulaire complète. Le polymorphisme des lésions

(1) H. Beitzske. Ueber die pathologische Anatomie des ansteckender Gelbsucht (Weil'sche krankheit). *Bul. Klin. Woch.*, n° 8, 21 Février 1916.

(2) Herxheimer. Beitrag zur Pathologie der Weils'chen krankheit (*Bull. Klin. Woch.*, n° 19, 8 Mai 1916).

(3) Bertrand Dawson et William, E. Hume. Jaundice of infective origin. *Quarterly Journal of medicine*, Octobre 1916 et Janvier 1917.

hépatiques s'accuse avec les descriptions de Stokes. Ryle et Tytler (1), de M.M. Martin et Pettit (2), que nous venions avec M.M. Garnier (3), immédiatement corroborer et les relations qui vont suivre, telles que celles de Max Bush (4), tout en permettant de reconnaître un certain nombre de traits anatomiques communs : fréquence de la stase biliaire, abondance des karyokinèses, réaction leucocytaire des espaces porte, accentueront encore les divergences.

Un travail d'ensemble s'imposait donc, qui eut résumé les constatations anatomiques à tous les stades de l'affection; ce sont les résultats de ces examens tant macroscopiques que microscopiques faits chez 23 sujets que nous allons rapporter ici.

Anatomie macroscopique du foie dans la Spirochétose ictérique.

Le foie est constamment hypertrophié, quel que soit le moment de la maladie où survienne la mort. Dans 19 cas où l'issue fatale s'est produite avant le 15^e jour, l'organe atteignait le poids moyen de 2 kilos; une seule fois, son poids était sensiblement normal (1.650 gram-

(1) Stokes, Ryle et Tytler. Weil's disease (Spirochetosis ictero-hemorrhagica) in the British army in Flanders. *The Lancet*, 27 Janvier 1917.

(2) L. Martin et A. Pettit. A propos des lésions histologiques qui surviennent chez l'homme au cours de la Spirochétose ictéro-hémorragique. (Société de Biologie, 30 Juin 1917).

(3) M. Garnier et J. Reilly. Le déterminisme des lésions hépatiques dans la Spirochétose ictérique chez l'homme (Société de Biologie, 28 Juillet 1917).

(4) Richm, Ernst Frankel et Max Bush. Klinische, experimentelle und pathologische anatomie Mitteleigen über Icterus infectiosus (Weil'sche Krankheit) Beitrage zur Klinik der Infektions-Krankheiten und Immunitäts forschung, 15 Janvier 1918.

mes); le chiffre le plus élevé que nous ayons noté est de 2.350 grammes.

Lorsque la mort survient à une phase plus tardive, les poids observés sont sensiblement les mêmes : 1.800 grammes, 1.750 grammes, 2. 000 grammes.

L'hypertrophie du foie est totale et porte sur les différents lobes. La coloration de la surface extérieure de l'organe varie des teintes jaune roux, jaune foncé aux teintes terre de Sienne ou brunâtre. Nous n'avons jamais observé la coloration jaune safran, ni les marbrures rouges et brunes, caractéristiques, de l'atrophie aiguë. Dans un seul cas, la surface extérieure présentait quelques taches blanchâtres décolorées. La consistance de l'organe est ferme si l'autopsie est pratiquée peu de temps après la mort; parfois même elle paraît accrue et le parenchyme crie sous le couteau. Cette consistance se modifie si l'autopsie est tardive; le foie est alors mou, mais non diffluent.

A la coupe ne s'écoule qu'une très faible quantité de sang; on ne voit pas davantage sourdre de la bile; le raclage de la surface de section ne donne issue en aucun cas à des gouttelettes huileuses.

La tranche de section présente un aspect uniforme; même en multipliant les coupes, nous n'avons jamais noté d'alternance de coloration.

L'intégrité des voies biliaires au cours de l'ictère infectieux primitif est à l'heure actuelle une notion généralement admise. Tous nos examens viennent la confirmer. Dans chaque cas où il fut tenté, le cathétérisme des voies biliaires était facile, souvent même une simple

pression sur la vésicule suffisait pour faire apparaître à l'ampoule de Vater quelques gouttes de bile ou de mucus teintées. La coupe des canaux biliaires ne révèle aucune anomalie ; leur paroi ne présente ni œdème, ni suffusions hémorragiques.

La présence de mucus au niveau de l'ampoule de Vater, d'ailleurs exceptionnelle, tient à ce que le courant de la bile étant dévié, le canal cholédoque ne reçoit plus que le produit de la sécrétion des glandes de la vésicule. L'hypothèse du « bouchon muqueux » émise anciennement pour expliquer le mécanisme de l'ictère reposait en réalité sur une erreur d'interprétation.

L'état de la vésicule biliaire est assez variable. Dans 9 cas, elle contenait une certaine quantité de bile brune ou brun verdâtre ; dans 7 autres, elle était flasque et aplatie et son ouverture ne donnait issue qu'à quelques gouttes de mucus tantôt teinté, tantôt incolore. Chez un seul sujet, mort au dix-huitième jour de la maladie, nous avons noté une augmentation considérable de volume de la vésicule ; sa paroi, tendue, turgescente donnait issue après section à un mélange de bile et de caillots sanguins. Cette cholécystite hémorragique était la conséquence d'une infection secondaire ; le contenu de la vésicule prélevé aseptiquement avant l'ouverture montrait en effet à l'examen direct sur lames quelques chaînettes de cocci prenant le Gram. Son ensemencement fait par notre ami, le Dr Hautefeuille, sur différents milieux, bouillon ordinaire, gélose inclinée, bouillon sulfuré, gélose profonde, donna des cultures pures de streptocoque dans tous les tubes, sauf ceux de

gélose inclinée qui restèrent stériles. L'examen histologique de la paroi vésiculaire, que nous placerons ici pour n'avoir pas à revenir sur ce cas unique, montra une nécrose hémorragique de la muqueuse, du tissu conjonctif sous-épithélial et du plan musculaire immédiatement sous-jacent; tous ces éléments étaient remplacés par une infiltration hémorragique diffuse au milieu de laquelle apparaissaient de nombreux leucocytes et des noyaux pycnotiques; la muqueuse et ses glandes avaient totalement disparu, c'est tout au plus si çà et là on reconnaissait quelques débris de fibres musculaires. Au-dessous de cette zone s'étagaient la couche musculaire profonde dissociée par de très nombreuses hématies et des leucocytes mono ou polynucléés, la tunique fibreuse épaisse, enfin la séreuse dont les vaisseaux fortement dilatés étaient entourés de nombreuses cellules embryonnaires.

Comme nous l'avons signalé dans un travail antérieur (1), les ganglions du hile sont souvent hypertrophiés; nous avons trouvé cette adénopathie chez trois sujets sur neuf où elle fut recherchée. Les ganglions, du volume d'une amande, sont au nombre de 2 à 6; ils se rencontrent soit au hile même de l'organe, soit le long des parois du cholédoque; de consistance molle, ils semblent incapables de comprimer les voies biliaires adjacentes. A la coupe, leur surface de section est tantôt uniformément gris jaunâtre, tantôt brunâtre.

(1) M. Garnier et J. Reilly. L'infection secondaire des voies biliaires dans la spirochétose ictérique et dans l'ictère aigu apyrétique prolongé (Société médicale des Hôpitaux, 1^{er} Mars 1918).

Le centre est parfois ramolli; dans un cas de ce genre, nous avons pu mettre en évidence sur les coupes microscopiques la présence de nombreuses colonies de *bacillus funduliformis* de Hallé. Cette adénopathie semble donc, au moins dans certaines observations, être en rapport avec l'effraction de la muqueuse des voies biliaires par les microorganismes dont les travaux de MM. Gilbert et Lippmann ont montré la fréquence à l'intérieur de ces conduits. Elle témoigne ainsi d'une infection secondaire des voies biliaires au cours de la Spirochétose ictérigène comme le fait la cholécystite hémorragique que nous venons de rapporter.

Chez les sujets qui succombent après le vingtième jour, l'aspect du foie est un peu différent; sa couleur est brune ou brun verdâtre. A la coupe, la surface de section prend une apparence marbrée; elle offre des alternances, de zones brunes et vert olivâtres, analogues à celles que l'on observe dans les congestions passives du foie, mais en différant toutefois par la coloration. Il est aisé de se rendre compte que la teinte brune correspond à la zone porte du lobule et la teinte verdâtre à la région sus-hépatique. Cette disposition est en rapport avec l'accumulation du pigment au centre des lobules comme le montre l'étude histologique.

Anatomie microscopique.

Technique. — L'examen histologique du foie a été pratiqué dans 21 cas.

Chez 9 sujets, les prélèvements furent opérés moins

d'une heure après la mort, six fois même les fragments purent être fixés trente minutes après le décès. Nous avons borné l'étude des dégénérescences nucléaires et cellulaires à ces seuls cas où la rapidité de la fixation nous mettait à l'abri des causes d'erreurs tenant à l'autolyse cadavérique.

Chez les autres malades, les prélèvements furent faits dans un délai variable de 2 à 12 heures; l'interprétation des coupes étant ici plus délicate, nous n'avons retenu de nos examens que les lésions parenchymateuses grossières, négligeant toute étude cytologique.

Technique. — Les fixateurs les plus divers ont été utilisés et concurremment employés : liquide de Bouin, de Zencker, solution de formol, liquide de Flemming, de Laguesse, de Lindsay.

Indépendamment des méthodes histologiques habituelles, nous avons eu recours pour l'étude des altérations nucléaires soit à la coloration par le rouge Magenta + picro-indigo-carmin après fixation au liquide de Lindsay, soit à la coloration par l'hématoxyline au fer de Heidenhain après fixation au liquide de Bouin.

La coloration des granula a été obtenue à l'aide des deux techniques habituellement employées : celle de Galeotti, fixation au liquide de Laguesse, coloration par la fuchsine acide vert de méthyle; celle de P. Masson, — fixation au liquide de Cl. Regaud, coloration par la fuchsine acide. Nous avons d'ailleurs pu nous convaincre de la similitude d'aspect des coupes traitées selon ces deux méthodes.

Cette même technique permet l'imprégnation des

canalicules biliaires : sur des pièces fixées durant plusieurs semaines au formol bichromaté, la coloration par la fuchsine acide après différenciation prolongée à l'alcool picriqué, met en effet nettement en évidence le réseau canaliculaire inter-cellulaire (1).

Les graisses ont été recherchées soit sur des pièces préalablement soumises à l'action de l'acide osmique, soit sur des coupes obtenues par congélation et colorées au Sudan III. Nous avons également utilisé la technique préconisée par Mlle Desflandre (coloration à l'acide osmique avant et après passage dans l'acétone) pour préciser la variété histo-chimique des graisses.

Le grand nombre d'examens que nous avons pratiqués nous a conduit à reconnaître que l'état du foie chez les sujets morts d'ictère infectieux à spirochètes était très différent selon le moment où se dénoue l'évolution. Une distinction capitale s'impose entre les cas où le décès survient avant le 15^e jour et ceux où la survie dépasse le troisième septenaire.

I. L'état du foie chez les sujets morts au début de l'affection.

17 cas nous ont servi à établir cette description. L'étendue et la gravité très variables des lésions hépatiques obligent à scinder leur étude en 3 types anatomiques distincts. Dans le premier, le foie ne présente

(1) Voir : M. Garnier et J. Reilly, L'état des canalicules biliaires et la stase biliaire intra-lobulaire dans la Spirochétose ictérique chez l'homme (Soc. de Biol., 23 Février 1918).

que des altérations très discrètes, associées à un processus hyperplasique extrêmement marqué; dans le second, la désorganisation des lobules hépatiques est complète. Entre ces deux types extrêmes, s'échelonne toute une série de faits intermédiaires dans lesquels l'aspect des coupes rappelle celui de l'hépatite parenchymateuse diffuse.

**A. — Intégrité apparente du parenchyme hépatique.
Réaction cellulaire hyperplasique.**

Nous avons observé cet aspect 3 fois sur 17, soit un pourcentage de près de 20 pour 100 des cas.

Examinées à un faible grossissement, les coupes montrent la conservation parfaite de l'architecture du foie; les lobules ont conservé une structure normale; l'ordination des travées est régulière. Sur toute l'étendue des préparations, les cordons de Remack sont constitués de leurs deux assises cellulaires qui, en certains points, paraissent un peu élargies. Dans l'intervalle des travées, les capillaires ont gardé leurs dimensions habituelles ou semblent légèrement comprimés. Leur lumière est habituellement libre, nous ne l'avons vu combler par des hématies que dans un seul cas; les cellules de Kuppfer adossées à l'endothélium ont souvent acquis un volume énorme.

A l'intérieur des lobules, l'infiltration leucocytaire est très discrète; tout au plus aperçoit-on çà et là quelques lymphocytes ou polynucléaires.

Les espaces de Kiernan sont normalement constitués:

aucune accumulation de cellules embryonnaires ne s'observe à leur pourtour. Tous les éléments paraissent sains : les canaux biliaires dont la lumière est libre ont conservé un calibre régulier.

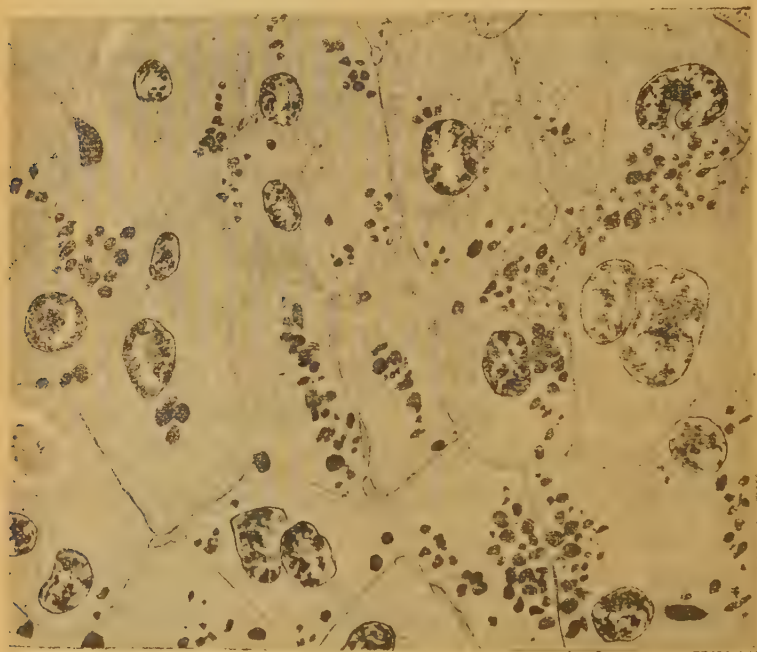


Fig. 1. — Réaction hyperplasique du foie au cours de la spirochètose ictérique chez l'homme. Intégrité de la travée; hyperplasie cellulaire avec gigantisme nucléaire. Dans le protoplasma des cellules sont inclus de très nombreux grains de pigment. Fixation au Lindsay; coloration au Majenta-Cajal.

Un grossissement plus fort, en confirmant ces détails, montre l'extrême irrégularité des cellules hépatiques. La majorité d'entre elles ont doublé ou triplé de volume et possèdent deux, parfois même trois noyaux.

Sur une même travée, les éléments hypertrophiés alternent avec des cellules dont les dimensions restent sensiblement normales ; l'hyperplasie cellulaire, bien que diffuse, semble néanmoins, plus marquée dès qu'on se rapproche de la portion centrale des lobules (1).

De place en place apparaissent quelques cellules petites, atrophées, de forme irrégulière, souvent étoilée dont le protoplasma a vivement fixé la matière colorante et dont le noyau subit la pycnose. Leur nombre est variable selon les points considérés ; il devient parfois nécessaire de parcourir un ou deux champs microscopiques pour en découvrir une.

Tout aussi exceptionnelle est la présence de vacuoles intra-protoplasmiques. Par l'examen de coupes traitées par les mélanges osmiés, il est d'ailleurs aisé de se convaincre que la graisse fait défaut dans les cellules péri-portales ; au voisinage des veines sus-hépatiques quelques éléments renferment dans leur cytoplasma de très fines granulations osmio-réductrices ou beaucoup plus rarement de petits amas, constitués de lécithines et de graisses neutres.

L'abondance des pigments intra-cellulaires est au contraire remarquable.

Ce pigment se présente sous la forme de petites granulations arrondies, translucides, réfringentes, irrégulièrement distribuées à l'intérieur du cytoplasme, plus

(1) Il est intéressant de noter qu'au cours des phénomènes de régénération hépatique, provoqués expérimentalement, les cellules à noyaux multiples se répartissent au contraire, au pourtour des espaces de Kiernan.

Consulter à ce sujet : Carnot. Sur la présence de substances hépatopoïétiques, au cours des dégénération du foie et de son développement embryonnaire (Société de Biologie, 22 Juin 1907).

nombreuses pourtant à la périphérie qu'à son centre. Ordinairement, les granulations au nombre de 5 à 10 par cellules, restent isolées; parfois elles s'accolent, formant des

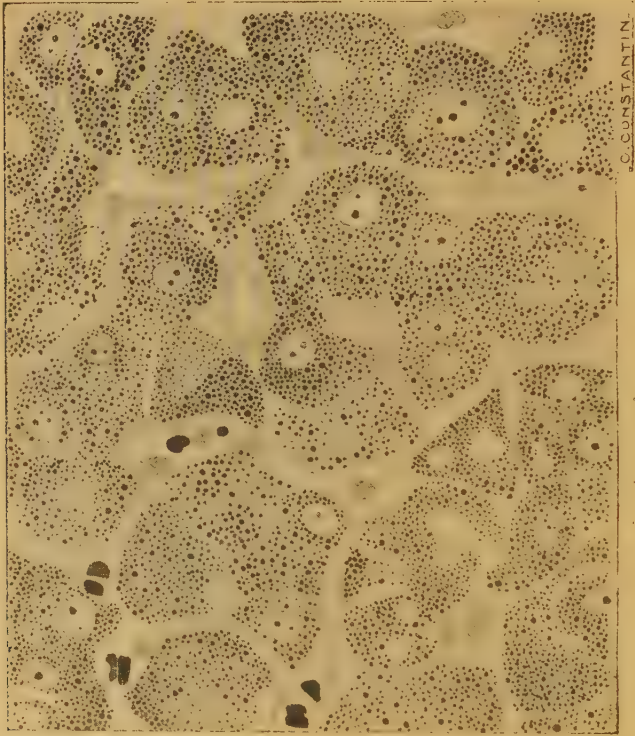


Fig. 2. — Granula des cellules hépatiques; conservation parfaite de l'état normal. Les faibles variations du nombre et de la disposition des granula d'une cellule à l'autre restent dans les limites des variations physiologiques. Fixation au liquide de Regaud. Coloration : fuchsine acide, vert de méthyle. Grossissement : 750 diamètres.

amas assez volumineux, à bords polycycliques, de coloration jaunâtre qui envahissent la portion centrale de l'élément et masquent même en certains points le noyau

Quelques rares cellules contiennent du pigment biliaire sous forme de petits blocs granuleux, compacts, de teinte vert clair ou vert foncé. La présence de substances pigmentaires à l'intérieur des canalicules est au contraire exceptionnelle; dans une seule observation seulement, on distinguait près de la zone centrale des lobules quelques gros amas pigmentaires dans la lumière des canalicules voisins. Par les méthodes habituelles de coloration, les lésions constatées dans ces cas nous parurent en résumé minimales. Les circonstances nous ayant permis de prélever des fragments du foie immédiatement après la mort, nous avons tenu à préciser à l'aide de colorations plus électives, l'état des granulations protoplasmiques, celui du noyau et à nous assurer qu'une lésion cellulaire plus délicate n'était pas restée inaperçue.

a) *Etat des granula.* — Nous nous sommes inspiré pour nos recherches des travaux de A. Mayer, F. Rathery, G. Schæffer (1). Dans une série de publications, ces auteurs ont étudié l'aspect, les variations, les altérations des mitochondries hépatiques et dissocié 2 types de dégénérescence : la cytolysse et l'homogénéisation protoplasmique. A quelques détails près, les lésions de la cellule hépatique chez l'homme sont comparables aux altérations produites expérimentalement; aussi adopterons-nous cette classification..

Nous avons fait représenter (Planche II) un groupe de cellules situées au milieu d'un lobule hépatique. Dans tous ces éléments, l'aspect des granula est normal.

(1) A. Mayer, F. Rathery et G. Schæffer. Lésions expérimentales de la cellule hépatique. *Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Path.*, Mars 1910.

Les mitochondries bien distinctes, de dimensions sensiblement égales, se répartissent régulièrement à l'intérieur du protoplasma. Toutes sont arrondies ; aucune

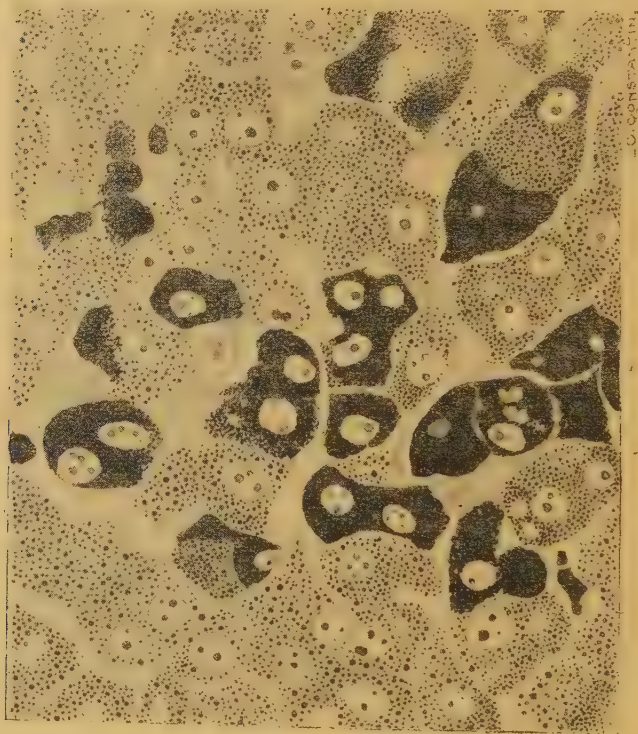


Fig. 3. — Même coupe que celle représentée fig. 2. Groupe de cellules présentant des lésions d'homogénéisation ; bien que l'homogénéisation soit complète, les cellules sont hypertrophiées. Grossissement : 750 diamètres.

n'affecte la forme en bâtonnet. Le noyau est clair, la membrane nucléaire bien dessinée ; les nucléoles au nombre de un à deux sont nettement coloriés.

Fréquemment le nombre de grains fuchsinophiles que possèdent les cellules est un peu moins élevé ; l'espa-

cement des granula permet alors d'entrevoir le réticulum protoplasmique. Les mitochondries sont tantôt régulièrement, tantôt irrégulièrement disséminées; elles se pressent en ce cas autour du noyau, laissant un pôle cellulaire dépourvu de granulations. Cette différence d'aspect tient à la surcharge pigmentaire de la cellule; dans les points où les granula sont rares, apparaissent de nombreux grains jaune pâle de pigments. D'ailleurs, en l'absence de toute surcharge pigmentaire, l'altération semble très discrète. Peut-être même la diminution légère du nombre des granula ne traduit-elle, selon l'opinion de A. Mayer, F. Rathery et G. Schæffer qu'une variation physiologique.

Quelques cellules hypertrophiées sont au contraire anormalement riches en granulations, dont le volume est égal ou un peu inférieur à la normale. Peut-on conclure sur cet aspect à un début d'homogénéisation? La régularité des granula, la netteté de leurs contours, leur égale répartition, rendent cette interprétation difficilement acceptable. Nous pensons que l'abondance des granulations, que l'on observe uniquement dans les cellules hyperplasiées, est liée à la suractivité fonctionnelle de ces éléments et indique encore ici une simple modification physiologique.

Les lésions d'homogénéisation sont cependant indiscutables. Au milieu des lobules, elles n'atteignent qu'un nombre extrêmement faible d'éléments cellulaires : 1 à 2 par champ microscopique (objectif im. 12; oculaire 3). A la périphérie des lobules, le long des fentes de Kiernan, la proportion de cellules lésées est un peu plus

élevée : huit, dix, quinze éléments cellulaires contigus sont dégénérés.

Dans un premier stade, les granulations ont notablement augmenté de volume; accolées les unes aux autres, elles tendent à se fusionner; elles se groupent autour du noyau ou à une extrémité de la cellule. A un degré plus avancé, la fusion des granula est complète; les cellules prennent une teinte rouge sombre uniforme; aucun détail de structure n'est plus perceptible. Le noyau devient indistinct ou se trouve entouré par la diffusion de la coloration, d'un halo qui le voile; son nucléole est tantôt invisible, tantôt apparent, il semble alors allongé, déformé.

Quelques éléments renferment des vacuoles à l'intérieur de leur protoplasme.

La plupart des cellules ainsi atteintes sont petites, rétractées; un certain nombre pourtant ont gardé des dimensions normales ou même présentent une augmentation de volume. Cet aspect est très paradoxal; on sait en effet que les lésions d'homogénéisation entraînent très rapidement l'atrophie et la rétraction cellulaire. Nous verrons plus loin l'intérêt d'une telle constatation. Bornons-nous à reconnaître que, d'après l'état des granula, le nombre de cellules dégénérées reste minime; les lésions de cytolypse sont légères et même discutables; les lésions d'homogénéisation qui peuvent s'observer à tous les degrés, ne frappent que quelques amas cellulaires au voisinage des espaces porte.

Lésions nucléaires. — Plus discrètes encore que celles du cytoplasma, les altérations nucléaires s'observent

dans les cellules atrophiées, irrégulières, atteintes d'homogénéisation complète. Le noyau petit, rétracté, irrégulier, prend intensément la matière colorante et subit la pycnose : par contre, les figures de Karyorhexie sont exceptionnelles.

Nous avons retrouvé sur quelques cellules hypertrophiées sises à la périphérie des lobules, la lésion étudiée par M. Fiessinger (1) sous le nom de dégénérescence pseudo-hypertrophique du noyau ; elle se caractérise par l'apparition, au centre du noyau, de vacuoles dont le développement est excentrique. Dans un stade plus avancé, le noyau, remarquablement clair, se trouve réduit à sa seule membrane nucléaire.

Autant la dégénérescence des noyaux est rare, autant est fréquente l'hyperplasie de ces éléments ; elle se reconnaît à leur augmentation de volume et à leurs variations morphologiques qu'il est aisé de réduire à deux types :

Tantôt le noyau est énorme, arrondi, la membrane nucléaire régulière, les nucléoles sont volumineux, les caryosomes très nombreux, le suc nucléaire particulièrement abondant. Les variations du cytoplasma paraissent proportionnelles à l'hypertrophie nucléaire.

Tantôt les noyaux au nombre de 2, parfois même de 3, sont aplatis, étalés ou bien allongés selon le grand axe de la cellule ; les grains chromatiniens sont petits, mais très nombreux, le réseau de linine est très délicat. Dans son ensemble, le noyau paraît plus clair que celui des éléments précédents d'autant plus que ses nucléoles

(1) N. Fiessinger. Les lésions cellulaires dans les cirrhoses bi-veineuses du foie. *Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Path.*, n° 3, Mai 1908.

sont peu visibles; la membrane nucléaire reste régulière ou présente de très fines ondulations.

Les figures de division directe du noyau sont rares, les karyokinèses nécessitent pour être entrevues une recherche attentive; nous en avons rencontré en moyenne une par coupe de 5 millimètres carrés.

Etat des canalicules biliaires intercellulaires. — La conservation parfaite des travées hépatiques, ainsi que le nombre très restreint des cellules dégénérées rendent l'étude des canalicules biliaires particulièrement intéressante.

A la périphérie des lobules, aux points où quelques cellules contiguës sont atteintes d'homogénéisation, les canalicules biliaires présentent leur maximum d'altération. Leur trajet est sinueux, irrégulier, leur lumière dilatée; aux carrefours anastomotiques se dessinent des culs-de-sac plus ou moins profonds.

Les variations morphologiques des capillicules biliaires sont, au milieu des lobules, de beaucoup moindre importance. Leur aspect paraît souvent normal; en quelques points toutefois, leur lumière est régulièrement ou irrégulièrement dilatée. Aucun thrombus biliaire n'oblitére pas ces conduits.

L'état des canalicules nous apparaît donc d'une façon générale, conditionné par celui des cellules qui les définissent; ce fait se vérifie dans la région péri-portale.

Une réserve s'impose sur la dilatation simple des canalicules que l'on observe à la région moyenne du lobule. Il nous a semblé qu'en dehors de tout processus

dégénératif, les variations morphologiques, des cellules pouvaient retentir sur l'état du capillicule biliaire avoisinant. L'élargissement des travées par des cellules qui doublent ou même triplent de volume imprime aux canalicules des modifications de calibre. Comme l'hypertrophie cellulaire est très inégalement distribuée, elle peut même rendre compte de l'irrégularité de leur trajet, il est indispensable, dans l'interprétation des coupes de tenir compte de ce facteur.

C'est très exceptionnellement que l'on assiste à la rupture des canalicules ; elle ne se produit en effet qu'aux points où les cellules ont subi la dégénérescence atrophique. Ces cellules par rétraction, perdent leurs connexions avec les éléments voisins ; elles s'isolent de la travée. Leur dissociation entraîne l'effondrement des canalicules et établit, comme l'a bien montré N. Fiesinger (1) une communication entre ceux-ci et l'espace sous-endothélial des capillaires. Si indiscutable que soit la lésion, elle nous a paru d'une grande rareté.

*
* *

L'intégrité à peu près parfaite du foie peut donc être observée à l'autopsie de sujets morts de Spirochétose ictérigène. Nos constatations viennent, en les complétant corroborer les relations antérieures de MM. Widal et Abrami, Bruhl et Moreau, Oettinger et P. L. Marie, P. Merklen. Dans toutes ces observations qui méritent

(1) N. Fiesinger. Des canalicules biliaires intracellulaires en histologie pathologique. Essai d'interprétation de certains ictères d'origine hépatique. *Arch. de Méd. exp. et d'Anat. path.*, 15 Juin 1910.

d'être aujourd'hui rapportées à la Spirochétose, le foie ne présentait que des lésions minimales.

De tels faits, s'ils sont incapables de nous renseigner sur le mécanisme de l'ictère infectieux, méritent d'être placés en regard des essais successivement tentés d'interprétation pathogénique de ce symptôme.

Toutes les recherches pratiquées chez l'homme, dans le but d'élucider le mécanisme physio-pathologique de l'ictère, se sont heurtées à une grave difficulté d'appréciation. Ne connaissant l'état du foie au cours de l'ictère infectieux que par l'étude des cas mortels, nous étions exposés à incriminer des lésions survenues à la période terminale, dont l'apparition est totalement étrangère à la production de la jaunisse. Pour ne pas avoir tenu compte de cette cause d'erreur, Hanot (1), avait jadis fait dépendre l'ictère de la dislocation des travées hépatiques, interprétation aujourd'hui inacceptable.

L'hypothèse d'une angiocholite encore admise il y a quelques années pour expliquer l'apparition de l'ictère doit être également écartée. Les travaux de MM. Vidal et Abrami en avaient montré la fragilité; tous les examens anatomiques du foie institués chez les sujets morts de Spirochétose viennent confirmer l'opinion de ces auteurs. L'épithélium des voies biliaires est, comme nous l'avons indiqué, toujours sain; nous n'avons pas constaté davantage au pourtour des vaisseaux biliaires

(1) Hanot. Ictère par dislocation de la travée (*Semaine Médicale*, 11 Déc. 1895).

d'amas de cellules embryonnaires qui aient pu comprimer leurs parois.

Intactes en dehors du lobule, les voies biliaires ne pouvaient-elles au cours de l'ictère infectieux être atteintes à leur origine? Dans une étude fort intéressante, N. Fiessinger (1), a posé les éléments du problème. Après avoir constaté que l'état des canalicules biliaires reflète celui des cellules qui les bordent, cet auteur observe que les lésions de nécrose cellulaire produites expérimentalement sont susceptibles d'entraîner leur effondrement. A travers les vacuoles intra-protoplasmi-ques s'établit une communication entre les canalicules et l'espace sous-endothélial des capillaires; ainsi la bile drainée par les canalicules, est-elle directement versée dans les lymphatiques, puis la circulation générale.

L'état des canalicules biliaires chez les sujets morts d'ictère infectieux à Spirochètes, ne nous permet pas de souscrire au mécanisme proposé par N. Fiessinger. Dans les cas mentionnés plus haut, nous n'avons observé que des lésions minimales des canalicules; leur effraction, indéniable en quelques points, était vraiment trop insuffisante pour expliquer le déversement de la bile en totalité dans le torrent circulatoire.

Un argument d'ordre clinique serait encore de nature à confirmer notre opinion. On connaît la bénignité remarquable de l'ictère catarrhal; bien des sujets atteints de cette affection présentent durant les premiers jours une jaunisse intense. En admettant que l'ictère soit lié à l'effraction des canalicules, son importance comman-

(1) N. Fiessinger. *loc. cit.*

derait dans ces cas l'existence de lésions massives du foie. L'évolution si simple de la maladie, l'absence habituelle de signes d'insuffisance hépatique démentent formellement cette assertion.

Il est vraisemblable qu'un certain grand nombre des ictères toxiques reconnaissent comme pathogénie l'effondrement des canalicules. A la faveur des communications canaliculo-interstitielles, une partie de la sécrétion biliaire passe dans le torrent circulatoire; aussi la jaunisse est-elle habituellement discrète. Un tel mécanisme ne peut expliquer l'ictère infectieux primitif, celui de la Spirochétose en particulier où la déviation du courant biliaire est totale. L'état variable des fèces, qui d'un jour à l'autre peuvent se recolorer, indique bien d'ailleurs que la continuité des canalicules se trouve respectée.

Nous sommes ainsi amené à incriminer une altération des cellules hépatiques. Quelle en peut être la nature?

Il faut reconnaître que, sur ce point, tous nos examens anatomiques sont restés infructueux; les lésions qu'une étude cytologique nous a permis de mettre en évidence étaient si discrètes qu'il paraît difficile de les tenir pour responsables de l'apparition de l'ictère. Nos moyens d'investigation sont encore trop bornés et nos connaissances des relations qui unissent la cellule hépatique aux terminaisons des capillaires sanguins et biliaires trop incertaines, pour que leur étude soit applicable aux faits pathologiques. Il est permis de supposer que des recherches orientées dans ce sens apporteront ultérieurement la solution du problème. L'apparente

intégrité du foie, constatée à l'autopsie de sujets morts d'ictère à Spirochètes, prouve combien est délicate la lésion qui détermine la déviation biliaire. Cette altération est d'autre part très aisément réparable à en juger par la bénignité parfaite de l'« ictère infectieux apyretique » dont nous avons pu suivre plusieurs centaines d'observations. Très bruyant en apparence, le symptôme ictère indique simplement dans ces cas que la cellule hépatique, momentanément incapable d'opérer une sélection entre ses divers produits d'élaboration, sécrète selon le seul mode endocrinien. Cette réversibilité d'une glande mixte en glande à sécrétion interne représente un trouble physio-pathologique peut-être commun à divers autres organes, mais d'une mise en évidence plus difficile.

Une toute autre conception du mécanisme physio-pathologique de l'ictère a été développée par Abrami (1) dans sa thèse: la jaunisse, d'après cet auteur, serait la conséquence d'altérations physico-chimiques du protoplasme cellulaire, le rendant incapable d'excréter les pigments biliaires contenus dans le sang. Abrami reprend en l'appliquant aux faits pathologiques, l'hypothèse émise par Froin, selon laquelle la cellule hépatique à l'état normal ne fait qu'excréter les pigments biliaires libres dans la circulation. L'ictère nous apparaît ainsi comme un signe d'insuffisance hépatique et son intensité en indique le degré.

Privée de toute base expérimentale, cette conception

(1) Abrami, *Les ictères infectieux d'origine septicémique et l'infection descendante des voies biliaires*. Thèse Paris, 1910.

se heurte à une observation clinique qui la ruine : la teinte extrêmement légère de la jaunisse dans l'atrophie jaune aiguë du foie, alors que la presque totalité des cellules ont subi la nécrose graisseuse. Comme l'avaient vu les anciens auteurs, le dernier terme de l'insuffisance hépatique se caractérise par l'acholie pigmentaire.

L'ictère, au cours de l'infection spirochétienne, nous paraît en résumé traduire un *trouble d'excrétion cellulaire* dont nous ignorons encore complètement la lésion déterminante. Son intensité, loin de mesurer le degré de l'insuffisance du foie, exprime comme nous le montrerons plus loin, la suractivité fonctionnelle de cet organe.

B. — Dislocation complète des travées hépatiques.

L'opposition de ce type au précédent établit la variabilité de l'état du foie au cours de la Spirochétose ictérique; nous l'avons observé chez 5 sujets, soit dans la proportion de 29 pour 100. Dans chaque cas, l'aspect des coupes, à peu près identique, était parfaitement comparable à la description donnée autrefois par Hanot (1). La rapidité avec laquelle furent opérés les prélèvements, nous permet d'affirmer que la dislocation des travées n'est point due à l'autolyse cadavérique; elle se rencontre à l'autopsie de sujets morts précocement entre le 10^e et le 13^e jour.

Examiné à un faible grossissement, le parenchyme

(1) Hanot. *Loc. cit.*

est profondément altéré : les travées ont complètement disparu, toutes les cellules sont dissociées. Il est souvent nécessaire de parcourir plusieurs champs microscopiques pour retrouver 2 à 3 éléments cellulaires qui aient gardé leurs connexions. Les lacunes intercellulaires sont tantôt larges, espacées, tantôt réduites à de fins interstices, l'ensemble de la coupe figurant alors une véritable mosaïque.

La lésion principale consiste donc en une rupture du squelette conjonctivo-élastique du lobule dont toutes les fibrilles sont rompues et dissociées. Nous aurons l'occasion de montrer par ailleurs qu'au cours de l'atrophie jaune aiguë du foie, l'architecture des lobules est au contraire conservée dans son intégrité; malgré l'étendue des lésions qui, sur la plus grande étendue des préparations ne respectent pas un seul élément cellulaire, les fibres conjonctivo-élastiques sont intactes, le réseau connectif des lobules est admirablement dessiné. Il y a là entre la Spirochétose et l'atrophie jaune aiguë, une différence anatomique fondamentale, importante à bien connaître.

Les cellules, ainsi dissociées, présentent une ordination très irrégulière; il est rare qu'on puisse encore deviner leur convergence vers la veine centrale. Leurs dimensions et leur morphologie sont sujettes aux plus grandes variations : les unes ont doublé de volume, elles prennent alors une forme arrondie ou ovalaire; les autres sont atrophiées, leur forme est ovale, triangulaire ou pentagonale. Aucune systématisation ne préside à leur répartition; les cellules péri-portales étant aussi altérées que les cellules péri-sushépatiques. En

certain points, les lésions ont atteint leur maximum d'intensité; les cellules sont alors réduites à des débris protoplasmiques, prenant mal les matières colorantes, dans lesquels tout vestige nucléaire a disparu.

De nombreuses hématies dissocient ces éléments soit qu'elles circulent entre les interstices cellulaires, soit qu'elles se groupent en amas arrondis au pourtour desquels on devine encore quelques débris de l'endothélium vasculaire. La circulation sanguine est ainsi réduite à un système lacunaire, baignant toutes les faces des cellules. Quant aux cellules de Küppfer, elles se différencient très mal et ne sont reconnaissables qu'à leur noyau allongé.

Dans les interstices cellulaires, on retrouve quelques éléments blancs constitués par des lymphocytes, des mononucléaires plus rarement des polynucléaires ou des plasmazellen; les noyaux de ces leucocytes sont sains : quelques-uns pourtant subissent la cytolyse. Certains des leucocytes renferment des granulations jaune ocre à l'intérieur de leur cytoplasma.

Cette désorganisation entière des lobules contraste avec l'intégrité des éléments des espaces de Kiernan : les vaisseaux sont sains; l'épithélium des canaux biliaires présente également un aspect normal. Dans un seul cas où l'autopsie nous montra l'existence d'une adénopathie biliaire avec nécrose centrale des ganglions, les cellules des canaux biliaires, tuméfiées, sécrétaient du mucus en abondance.

Au pourtour de l'espace s'infiltrèrent de nombreuses cellules embryonnaires entremêlées parfois de quelques

fibrilles conjonctives; l'absence de néo-canalicules biliaires au sein du tissu interstitiel est la règle. Ce dernier caractère constitue un signe différentiel impor-

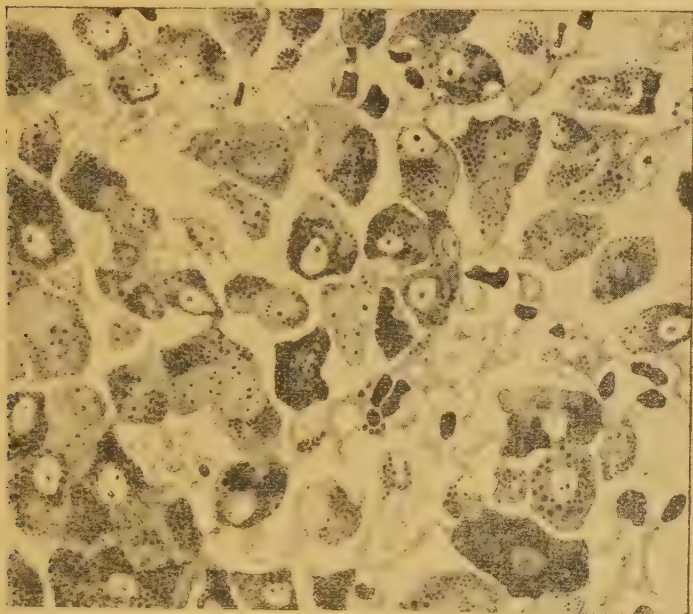


Fig. 4. — Dislocation des travées hépatiques. Coupe montrant l'état des granula; on remarquera la variabilité de dimensions des granula et leur inégale répartition. Dans la partie gauche de la figure, lésions d'homogénéisation; dans la partie droite, lésions de cytolysse. Entre les globules rouges, on aperçoit quelques débris cellulaires qui contiennent un amas de petites granulations. A la partie inférieure et droite, cellule hypertrophiée en homogénéisation protoplasmique complète. Fixation au liquide de Regaud. Coloration : fuchsine acide, vert de méthyle. Grossissement : 625 diamètres.

tant entre l'ictère grave spirochétien et l'ictère grave par atrophie jaune aiguë. Comme nous le montrerons par ailleurs, les lésions de l'atrophie jaune aiguë se caractérisent autant par la prolifération très impor-

tante des néo-canalicules biliaires que par la nécrose graisseuse.

L'examen des coupes à un fort grossissement est très instructif; il permet d'observer toutes les variétés et tous les stades de dégénérescence cellulaire. Nous avons entrepris l'étude cytologique dans deux cas où la rapidité apportée à la fixation des pièces autorisait ce genre de recherches.

a) *Lésions cytoplasmiques.* — Les coupes colorées par la fuchsine acide après avoir été traitées par le liquide de Cl. Regaud offrent en un même champ microscopique les dégénérescences les plus diverses; d'une cellule à l'autre alternent les lésions de cytolyse et d'homogénéisation protoplasmiques. Il nous a paru pourtant qu'à la périphérie des lobules où les éléments cellulaires étaient mieux conservés, les lésions d'homogénéisation prédominaient.

Comme il était facile à prévoir, les cellules hypertrophiées sont habituellement les moins atteintes. Dans un certain nombre d'entre elles, la disposition des granula paraît entièrement normale; dans d'autres, les granulations sont très nombreuses, très serrées les unes contre les autres; leurs dimensions sont égales, leur répartition est régulière; ces éléments ne présentent aucune tendance à se fusionner. Nous nous sommes expliqué précédemment sur cet aspect qui nous paraît traduire l'hyperactivité cellulaire.

Les lésions d'homogénéisation s'observent à tous les stades :

A un premier degré, de beaucoup de plus fréquent,

la cellule est légèrement augmentée de volume; les grains fuchsinophiles plus gros qu'à l'état normal se disposent irrégulièrement; leurs contours manquent de netteté; la substance colorante qui les imprègne, diffuse légèrement dans tout l'élément cellulaire. A travers ce voile, il est cependant possible, en faisant varier la vis micrométrique, de reconnaître dans le cytoplasma la présence de grains distincts.

A un stade plus avancé, le protoplasma est uniformément coloré en rouge violacé; toutes les granulations ont disparu, le noyau reste invisible. Parfois une partie de la cellule est seule intéressée, le reste de l'élément conservant encore quelques grains bien définis.

Les cellules atteintes d'homogénéisation complète sont d'ordinaire petites et rétractées; un certain nombre pourtant ont conservé leurs dimensions habituelles ou paraissent même augmentées de volume. Cet aspect permet de reconnaître que la nécrose a frappé des éléments cellulaires préalablement hyperplasiés.

Les lésions de cytolyse semblent relativement moins étendues que les précédentes; leur premier stade caractérisé par une simple raréfaction des granula est exceptionnellement rencontré. En règle habituelle, les lésions sont déjà plus profondes : les cellules dont le réticulum protoplasmique se colore mal prennent une teinte claire caractéristique; leurs granulations très diminuées de volume se répartissent inégalement; une partie de l'élément peut en être complètement dépourvue.

A un degré plus avancé, le nombre des granula se réduit à 5 ou 6 par cellule : le noyau disparaît, les

limites du protoplasma deviennent imprécises. Dans un dernier stade, la cytolysé est complète; les cellules ne sont plus alors représentées que par des filaments allongés, irréguliers ou amorphes qui contiennent encore quelques grains fuchsinophiles. La présence de ces granulations permet seule de les distinguer des débris de l'endothélium vasculaire ou des fibrilles conjunctivo-élastiques des lobules, rompues et désintégrées.

Lésions nucléaires. — Tous les types de dégénérescence nucléaire peuvent s'observer aux stades les plus divers, les altérations des noyaux étant cependant en général moins accusées que celles du cytoplasme.

Le plus grand nombre des cellules hypertrophiées n'offrent aucune lésion apparente : les noyaux, qui ont conservé leurs affinités colorantes, possèdent des nucléoles parfaitement visibles et une membrane d'enveloppe régulièrement dessinée. Certains pourtant sont le siège de fines altérations dont la plus habituelle consiste en l'augmentation de volume des nucléoles.

Sur les cellules atrophiées, les lésions sont moins discrètes : les noyaux se déforment, leur membrane nucléaire devient irrégulière. A un degré plus avancé, la condensation du réseau chromatinien rend tout détail de structure invisible. La pycnose constitue le dernier stade; petit et rétracté, le noyau est souvent rejeté à la périphérie de la cellule dont les contours ont perdu leur netteté.

Sur des cellules contigues on voit alterner avec les précédentes les lésions de caryolyse. Tantôt la membrane nucléaire se déforme, la substance du noyau perd ses

affinités colorantes, le centre de l'élément n'étant plus représenté que par le nucléole entouré de quelques débris chromatinien. Tantôt les caryosomes ont entièrement disparu; le noyau remarquablement clair est alors réduit à sa membrane nucléaire bien dessinée.

Quelques cellules hyperplasiées possèdent un noyau unique, très augmenté de volume et hyperchromatique; en règle habituelle, les noyaux, de dimensions sensiblement normales, sont au nombre de deux par cellule; aussi la simple réaction nucléaire hyperplasique doit-elle être tenue pour exceptionnelle.

Comme à tous les auteurs, les figures de mitose nous ont paru au contraire très fréquentes; sur des coupes de 5 millimètres carrés, on compte à peu près constamment 5 à 6 karyokinèses. Leur nombre peut s'élever bien davantage. Chez un malade dont les lésions hépatiques étaient particulièrement étendues, nous avons numéré sur toutes les coupes examinées *une moyenne de 2 à 4 noyaux en division indirecte par champ microscopique*. Ces karyokinèses dont on suit toutes les stades d'évolution sont le plus souvent normales; quelques-unes paraissent pourtant atypiques.

L'importance de la rénovation hépatique est d'ailleurs démontrée dans tous les cas par la fréquence des cellules binucléées.

LES ENCLAVES PROTOPLASMIQUES. LEURS VARIATIONS.

a) *Pigments*. — La richesse des cellules en pigments est très inférieure à celle que montraient les coupes

de foie provenant des sujets précédents. Dans le cytoplasme des cellules hyperplasiées on observe pourtant quelques granulations translucides, jaune clair, arrondies, isolées ou groupées en amas polycycliques.

Çà et là apparaissent des cellules dont le protoplasma fortement teinté par les matières colorantes contient deux ou trois blocs de pigments biliaires. Alors même que la dislocation des travées est complète, que les lymphatiques, les canalicules biliaires, les capillaires sanguins s'effondrent et sont largement béants, le pigment biliaire retenu dans les cellules commence à s'agglomérer. Cette constatation montre que l'obstacle à l'excrétion paraît résider dans la cellule elle-même.

b) *Glycogène*. — La quantité de glycogène que contient le foie subit trop l'influence de l'alimentation pour que chez des sujets inanitiés, cette appréciation ait une réelle valeur.

Nous avons voulu pourtant, ces réserves étant faites, connaître la teneur du foie en glycogène lorsque les altérations sont aussi profondes. Laissant de côté les méthodes histologiques, incapables d'après A. Mayer de nous renseigner sur la totalité du glycogène, nous avons eu recours à l'analyse chimique. Le dosage fut effectué dans un cas, sur un fragment de foie prélevé trente minutes après la mort. Pratiquée selon la méthode de Causse-Bonnaus (1), cette recherche a montré que le foie renfermait 0 gr. 136 de glycogène pour

(1). Ce dosage a été effectué par M. Tiger chimiste du Centre médico-légal de la II^e Armée à qui nous adressons nos remerciements.

100 grammes de foie au lieu de 2 à 4 p. 100, chiffre normal chez l'homme d'après Lambling.

c) *Graisses*. — Malgré la gravité des lésions cellulaires, la dégénérescence graisseuse n'est jamais très considérable; le fait avait été d'ailleurs noté antérieurement par Herxheimer, Martin et Pettit (1) qui l'opposaient aux constatations faites par L. Marchoux et P. L. Simond dans la fièvre jaune.

Chez 4 sujets, l'importance de la nécrose graisseuse nous a paru entièrement comparable. Les granulations osmio-réductrices, petites, au nombre de 5 à 6, isolées ou groupées par amas, occupaient la partie centrale ou le pôle des cellules. Cette disposition semblait particulièrement nette dans les cellules hyperplasiées à bords bien limités et à noyau intact. Un certain nombre de cellules atrophiées ou en voie de cytolypse ne renfermaient par contre que quelques granulations graisseuses, très fines, ou même en étaient totalement dépourvues.

La stéatose n'obéit à aucune systématisation; selon les cas, elle est plus marquée au centre des lobules ou à leur périphérie. Exceptionnellement, elle frappe plusieurs cellules contiguës qui présentent alors, dans leur protoplasma de grosses vésicules osmio-réductrices; leur noyau disparaît ou se trouve repoussé à la périphérie.

Dans les interstices cellulaires, au milieu des débris de l'endothélium, apparaissent fréquemment de petits amas de granulations graisseuses: leur orientation et leur

(1) L. Martin et A. Pettit. *Loc. cit.*

forme allongée permettent de les situer dans le protoplasma de Küppfer.

Chez notre dernier malade, la dégénérescence graisseuse était plus notable. La majorité des cellules renfermait un nombre élevé de granulations osmio-réductrices. Encore l'aspect des coupes ne pouvait-il être assimilé à celui qui détermine l'atrophie jaune aiguë du foie.

Les méthodes histo-chimiques nous ont montré que ces graisses étaient constituées par un mélange de graisses neutres et de lécithines, ces dernières en proportion plus faible.

Comme on le voit, la dislocation des travées hépatiques dont nous venons de décrire l'aspect, constitue le terme ultime des lésions spirochéliennes; le processus dégénératif évolue toujours vers la dissociation trabéculaire. Cette progression nous a paru très remarquable.

Nous avons eu en effet l'occasion d'examiner un certain nombre de coupes provenant de sujets morts ictériques au cours de septicémies dues aux germes infectieux les plus variés : streptocoque, pneumocoque, microbes anaérobies, et nous avons pu nous convaincre que les lésions offrent un tout autre aspect : habituellement systématisées, elles évoluent sous forme de foyers de nécrose à développement excentrique; les cellules restées saines, si réduites en nombre soient-elles, gardent toujours leur ordination. L'atrophie jaune aiguë du foie offre comme nous l'avons déjà dit, une disposition comparable.

Il suffit d'ailleurs de relire les observations anciennes d'ictère grave avec dislocation de la travée hépatique,

pour se convaincre que le tableau morbide avait été identique à celui de la Spirochétose ictérique. Les résultats de l'hémoculture avaient conduit à incriminer dans ces cas, les germes pathogènes les plus divers. Nous pensons que de telles conclusions doivent être aujourd'hui accueillies avec la plus grande réserve, étant donné la fréquence des infections secondaires au cours de l'hépatonéphrite.

L'ictère grave avec dislocation de la travée hépatique est, à notre avis, pathognomonique de l'infection spirochétienne.

C. — Hépatite parenchymateuse diffuse.

Les deux descriptions précédentes opposent à leurs extrêmes degrés les variations d'aspect du foie chez les sujets morts d'ictère à Spirochètes. Entre ces deux types si nettement tranchés s'échelonne une succession de faits intermédiaires : ici le processus dégénératif a frappé un nombre relativement élevé de cellules, sans parvenir pourtant à la désintégration lobulaire. Cette éventualité est la plus fréquente; elle fut notée 9 fois sur 17 cas, d'après nos relevés.

A un faible grossissement, la structure des lobules semble respectée; les cellules ont habituellement gardé leur agencement normal; en quelques points, s'amorce pourtant un début de dissociation. Entre les capillaires dilatés, on observe alors des éléments cellulaires au nombre de 5 à 10, irrégulièrement agencés, dont l'orientation est très variable. Ces cellules tendent à

s'écarter les unes des autres ou même à s'isoler. Une portion du lobule est ainsi seule intéressée.

A quelques détails près, l'aspect était identique dans 8 cas; une seule fois, la dissociation des travées hépatiques se poursuivait sur une plus grande étendue.

Les espaces de Kiernan nous ont paru normaux; tout au plus aperçoit-on à leur périphérie quelques cellules infiltrées : lymphocytes et cellules embryonnaires; toujours à distance des canaux biliaires, ces cellules semblent incapables de les comprimer.

Dans tous les cas, les éléments de l'espace et les canaux biliaires sont sains. Rapprochées des observations précédentes, ces constatations démontreraient, s'il en était encore besoin, l'absence d'angiocholite au cours de l'ictère infectieux spirochétien. L'intégrité des voies biliaires s'explique d'ailleurs aisément, si l'on tient compte de l'action lytique qu'exercent sur le Spirochète la bile et les sels biliaires [(Uhlenhut et Fromme (1), Garnier et Reilly (2)].

Les capillaires intralobulaires possèdent selon les cas une lumière libre ou encombrée par des hématies; aux points où l'ordonnement normal des cellules disparaît, leur paroi endothéliale est discontinue.

A l'intérieur du lobule on note d'une façon constante quelques éléments blancs, lymphocytes ou plus habituellement polynucléaires. Ces éléments sont toujours

(1) Uhlenhut et Fromme. Untersuchungen über die OEtologie, Immunität und specilische Behandlung der Weil'schen Krankheit « Icterus infectiosus » (*Zeitsch. f. Immunit. u. exp. Ther. Orig.*, XXV, 317-484, 1916.

(2) M. Garnier et J. Reilly. Action de la bile sur la virulence de Spirochæta ictero-hemorrhagiæ (*Société de Biologie*, LXXX, 41-42, 1917).

isolés, dispersés; ils se disposent le long des parois des capillaires ou entre les cellules hépatiques aux points où celles-ci perdent leur agencement. Nous n'avons constaté de nodule leucocytaire que dans un cas que nous résumerons rapidement : sur certaines coupes la présence de leucocytes polynucléaires est constante entre les travées hépatiques; ces éléments peu nombreux dans la zone périportale vont en augmentant à mesure qu'on se rapproche de la région sus-hépatique; en certains points au voisinage de la veine centrale du lobule, existe un afflux marqué de globules blancs constituant un véritable nodule infectieux. Entre les leucocytes apparaissent alors des débris de protoplasma cellulaire, des noyaux hépatiques en état de pycnose, quelques cellules de Küppfer altérés. Cet afflux leucocytaire ne s'observait que sur un petit nombre de lobules et faisait défaut sur des coupes provenant de fragments différents. Différent du processus habituel de la Spirochétose, il doit être vraisemblablement rattaché à une infection surajoutée.

Les cellules de Küppfer souvent hypertrophiées, possèdent un protoplasma homogène ou bourré de granulations pigmentaires; dans une de nos observations elles contenaient des débris d'hématies plus ou moins désintégrées. Cette réaction macrophagique constitue comme l'ont bien établi MM. Martin et Pettit un processus très habituel au cours de la Spirochétose et particulièrement net au niveau des ganglions lymphatiques de la moelle osseuse et de la rate.

L'étude analytique des lésions cellulaires que nous

avons entreprise précédemment nous permettra d'être bref à leur égard. La répartition et le nombre des éléments atteints offrent seuls quelque intérêt à être connus.

Les cellules hépatiques dégénèrent isolément ou par groupe de 8-10-15; ces îlots nécrotiques sont épars au milieu des lobules ou à leur périphérie. Tous les types de dégénérescence peuvent être observés : tantôt les cellules petites, rétractées, de forme étoilée, possèdent un noyau pycnotique, tantôt elles sont hypertrophiées; leur protoplasma se distingue par ses vives affinités colorantes, leur noyau semble encore sain ou présente un volumineux nucléole. Ailleurs un groupe de cellules a subi la cytolyse, le corps nucléaire atteint de vacuolisation se colore mal et finalement disparaît. Toutes ces lésions se retrouvent à des degrés très divers, elles alternent ou s'associent selon le hasard des coupes.

Le nombre des éléments nécrosés est assez variable d'un cas à l'autre; il peut n'atteindre que 8 à 15 par champ microscopique (objectif immersion 1/12; oculaire 3); c'est la moyenne que nous avons relevée chez six sujets. Dans trois autres cas, il était beaucoup plus élevé, même dans les points où l'architecture lobulaire semblait intacte.

Chez 4 de nos malades, nous n'avons rencontré qu'un nombre très restreint de karyokinèses; plusieurs préparations durent être étudiées pour les déceler. Le foie présentait pourtant une richesse un peu anormale de cellules à double noyau; bien que les lésions du paren-

chyme fussent relativement étendues, la réaction hyperplasique demeurerait discrète.

Dans les autres cas, au contraire, les figures d'hyperplasie et de multiplication cellulaire étaient très fréquentes. Un grand nombre de cellules possédaient des noyaux volumineux ou multiples; nous comptions en certains points jusqu'à 3 karyokinèses à tous les stades d'évolution par champ microscopique.

La surcharge graisseuse ne faisait défaut que dans deux observations; toujours modérée, elle peut revêtir deux modalités :

La première s'observe de préférence vis-à-vis des cellules péri-portales. Dans une travée entière, les cellules sont hypertrophiées; leur protoplasma n'est plus représenté que par une mince sertissure, toute la portion centrale de l'élément se trouvant comblée par une grosse vésicule adipeuse constituée par de la graisse neutre; l'aspect est analogue à celui de la surcharge graisseuse simple. Le noyau rejeté à la périphérie semble normal; il est même possible de déceler par la méthode de Galeotti la présence de fines granulations fuchsinophiles dans la bordure protoplasmique. Ce type d'infiltration graisseuse se rencontre particulièrement dans les cas où le parenchyme hépatique est relativement peu altéré.

La seconde modalité reproduit l'aspect habituel de la dégénérescence graisseuse. Ici les granulations osmio-réductrices sont multiples; elles se pressent à l'intérieur du cytoplasma, ou s'accolent en déterminant de petits amas à bords polycycliques. Les cellules qui les renferment paraissent souvent dégénérées ou en voie d'homo-

généisation. Une partie de ces graisses est encore colorable par l'acide osmique après passage dans l'acétone; les granulations renferment donc une proportion élevée de lécithine.

Ces deux aspects peuvent s'observer sur une même coupe; leur simultanéité implique l'existence de lésions parenchymateuses étendues.

A l'exception d'un cas, nous avons toujours noté la richesse des cellules en granulations pigmentaires dont les caractères sont les mêmes que ceux précédemment décrits. De coloration jaune pâle, le pigment est particulièrement abondant dans les cellules qui avoisinent les veines sus-hépatiques. Quelques éléments contiennent à l'intérieur de leur protoplasma des petits blocs de pigment biliaire.

Nous ne reviendrons pas sur la morphologie des canalicules intra-cellulaires, qui paraît très variable selon les points examinés et l'état des cellules qui les définissent. Notons seulement qu'il est fréquent d'observer la dilatation de leur trajet, particulièrement aux points de confluence. Leur lumière reste habituellement libre, la stase biliaire n'apparaît en effet comme nous allons l'indiquer qu'à une phase tardive de l'affection.

II. — L'état du parenchyme hépatique à une période avancée de l'affection.

Notre description sera basée sur 4 cas; dans ces observations, l'aspect du foie était à quelques détails

près très comparable, bien que la mort survint entre le 19^e et le 34^e jour.

Deux traits caractérisent l'état du foie à cette période : la diffusion des lésions, l'importance de la stase biliaire. Selon les cas, le processus dégénératif a frappé un nombre plus ou moins élevé, mais toujours restreint, d'éléments cellulaires; aussi l'ordination des travées est-elle respectée et la structure des lobules normale. Quant à la stase biliaire, elle est habituellement si marquée que l'aspect des coupes rappelle celui que détermine l'obstruction cholédocienne.

Une observation dont l'étude repose sur des pièces anatomiques fixées immédiatement après la mort nous servira de description.

A un faible grossissement, l'architecture du foie paraît intacte; c'est tout au plus, si au voisinage immédiat des veines sus-hépatiques un certain nombre de cellules sont disjointes par les amas de pigments biliaries qui distendent les canalicules voisines. Les travées sont égales et régulières.

Les capillaires sanguins semblent légèrement dilatés; ils ne renferment que peu d'hématies; leur endothélium est tuméfié. Cette altération très fréquente se retrouve sur les coupes soumises à l'action des fixateurs les plus variés.

Quelques leucocytes, lymphocytes ou polynucléaires s'infiltrèrent à l'intérieur des lobules.

Les éléments de l'espace porte, d'ailleurs normaux, se trouvent entourés d'une gaine conjonctive épaisse, pauvre en cellules, riche en fibres. De nom-

breuses fibrilles s'insinuent dans les lobules et, suivant une disposition radiaire, viennent border la paroi des capillaires; souvent même, elles pénètrent dans la travée et entourent les éléments cellulaires.

L'organisation déjà avancée du tissu conjonctif laisserait supposer que cette réaction fut ici indépendante de l'affection en cours. Dans une deuxième observation qui concerne un homme de 29 ans, mort au 39^e jour de la maladie, le tissu conjonctif était à la fois constitué de nombreuses cellules embryonnaires et de fibroblastes; il semble donc qu'en ce cas la réaction fibreuse ait été contemporaine de l'infection spirochétienne. Nous avons eu par ailleurs (1) l'occasion de montrer l'importance de cette constatation : chez un sujet atteint d'un ictère à spirochètes dont la durée fut anormalement prolongée, nous avons vu se développer pendant la convalescence toute la symptomatologie de la maladie de Hanot. L'origine spirochétienne de certains cas de cirrhose hypertrophique biliaire mérite donc d'être aujourd'hui suspectée.

Étudiées à un fort grossissement, les coupes permettent d'apprécier l'intégrité du plus grand nombre des cellules hépatiques. A la périphérie ou au milieu des lobules, quelques éléments cellulaires épars sont seuls atteints de nécrose; leur protoplasma prend intensément les matières colorantes, leur noyau est pycnotique ou rempli d'un suc acidophile.

(1) M. Garnier et J. Reilly. Les formes prolongées de la Spirochétose ictérique (forme rénale et forme hépato-splénique). (*Société médicale des Hôpitaux*, XLI, 711-717, 1917).

Au pourtour immédiat de la veine sus-hépatique, les lésions s'accroissent : 3, 4, 5 éléments contigus ont dégénéré : l'intégrité de la région péri-portale contraste habituellement avec l'atteinte de la portion centrale du lobule.

L'hyperplasie des cellules est constante ; elle se reconnaît au grand nombre d'éléments multinucléés et aux dimensions souvent énormes des noyaux. Nous n'avons plus à ce moment de l'évolution rencontré de karyokinèses.

La surcharge graisseuse, totalement absente dans deux cas, était plus manifeste dans les deux autres où le nombre de cellules nécrosées s'élevait d'ailleurs légèrement. Le plus souvent, elle se bornait à une augmentation du nombre des granulations osmio-réductrices ; rarement elle se caractérisait par la présence dans les cellules de grosses vésicules. Une technique appropriée nous a permis de constater que la majeure partie de la graisse appartenait à la série des graisses neutres.

Nous n'insisterons pas davantage sur les lésions cellulaires dont l'étude exposerait à des redites ; la surcharge biliaire du foie mérite seule une mention spéciale.

La stase biliaire fait à peu près défaut dans la région péri-portale ; les cellules ne contiennent à cet endroit que des granulations pigmentaires réfringentes, jaune clair, isolées ou groupées en amas,

Cette fine poussière pigmentaire se retrouve également dans les cellules avoisinant la veine sus-hépatique, mais en plus apparaissent à l'intérieur de leur cytoplasma des blocs de pigment biliaire, homogènes, compacts, vert

clair ou vert foncé. Tantôt uniques, tantôt multiples, étalés ou allongés, ils occupent de préférence la périphérie de l'élément. Leur forme est irrégulière; leurs contours plus ou moins sinueux dessinent parfois de véritables diverticules. Ces blocs semblent moulés dans une cavité creusée à leurs dépens dont, en certains points, on aperçoit la lumière, — apparence qui avait déterminé Browicz (1) à conclure à l'existence de canalicules biliaires intra-cellulaires. Nous n'avons nullement l'intention de ressusciter cette hypothèse si justement critiquée. Il n'est pas sans intérêt pourtant de constater qu'à l'intérieur de la cellule hépatique, la stase biliaire offre toujours le même aspect; qu'elle soit la conséquence d'une oblitération cholédocienne, qu'elle apparaisse au cours d'une congestion passive du foie ou au déclin de l'ictère infectieux, la surcharge biliaire se révèle par des figures d'inclusion identique.

Une ou plusieurs assises cellulaires peuvent être aussi encombrées de substances pigmentées dont l'importance décroît à mesure qu'on se rapproche de la région péri-portale.

Les cellules de Küppfer sont également bourrées de granulations. Leur volume est énorme, leur noyau très apparent, leur protoplasma habituellement invisible par suite de la surcharge pigmentaire; un certain nombre de ces cellules ont perdu leur connexion avec la paroi endothéliale des capillaires et flottent librement dans leur lumière.

(1) Browicz. Meine Ansichten über den Bau der Leberzelle. *Arch. f. path. Anat. u. Phys. u. f. Kl. Med.*, 1902, p. 168.

Plus apparente encore est la stase intra-canaliculaire.

Au pourtour de la veine centrale du lobule, tous les canalicules biliaires sont énormes et oblitérés en totalité ou en partie, par de gros amas de pigments. Ces blocs sont arrondis, ovalaires ou irréguliers, selon l'inclinaison des coupes : leur coloration vert foncé, plutôt brunâtre dans la portion centrale, se modifie à la périphérie où elle prend une teinte vert claire. De fines granulations pigmentaires, en voie d'ailleurs de s'agglomérer, entourent ces grosses concrétions.

Les cellules qui bordent ces canalicules sont refoulées excentriquement ; leur volume s'atrophie, leur noyau devient bientôt invisible.

Au voisinage de l'espace porte, la thrombose des canalicules est moins marquée ; une seule fois, les canalicules biliaires en grand nombre se trouvaient comblés par de fins amas de pigments qui, étranglés contre leur paroi, permettaient d'en suivre toutes les inflexions. Oblitérés ou non, par des thrombus biliaires, les canalicules sont toujours très altérés, comme l'indiquent l'irrégularité et les sinuosités de leur trajet et surtout les variations de leur calibre. La dilatation des canalicules devient surtout évidente aux points de convergence des capillicules voisins où elle détermine de véritables diverticules en cæcum plus ou moins profonds.

Çà et là, apparaît à l'intérieur des travées, le long des canalicules qu'elle définit, une cellule nécrosée à noyau pycnotique.

L'importance de la stase biliaire bien mise en valeur

par Dawson et Hume (1), est seulement comparable à celle que détermine l'imperméabilité des voies biliaires. Sans qu'il puisse être question d'invoquer ce mécanisme pour l'ictère à Spirochètes, l'analogie des coupes est frappante : même disposition des calculs biliaires dans la zone centrale du lobule, mêmes altérations des canalicules dans la région péri-portale; la description faite par MM. Letulle et Nattan-Larrier (2) des lésions des canalicules biliaires au cours de l'ictère par rétention trouverait ici sa place.

Aussi conçoit-on qu'Abramow (3), dans son étude sur l'ictère infectieux, ait cru pouvoir résumer le mécanisme pathogénique de la jaunisse dans l'intervention des deux facteurs suivants : surproduction de bile, diminution de l'excrétion; d'où le terme « d'hypercholémie asthénique » proposé par cet auteur pour définir le trouble physiopathologique qui conditionne l'ictère. Remarquons pourtant, et cette constatation prend un grand intérêt, que la stase biliaire intra-canaliculaire ne devient manifeste sur les coupes, qu'à un moment déjà avancé de l'évolution de la jaunisse. D'une étude en série de 25 cas, nous avons retenu comme conclusion que les canalicules ne commencent à s'encombrer d'amas pigmentaires qu'à dater du 15^e jour de l'affection, soit du 7^e au 10^e de l'ictère. Chez tous les sujets qui succombèrent avant cette période, alors même que la jaunisse avait acquis durant la vie

(1) Dawson et Hume. *Loc. cit.*

(2) Letulle et Nattan-Larrier. Contribution à l'histo-physiologie générale de la glande hépatique. Les capillaires biliaires intra-trabéculaires. (*Journal de Phys. et de Path. gén.*, n° 4, Juillet 1907).

(3) Abramow. Contribution à la pathogénie de l'ictère (*Arch. f. path. Anat. u. phys.*, Août 1905).

une exceptionnelle intensité, la lumière des canalicules demeurait libre; il était souvent nécessaire de parcourir plusieurs préparations pour en apercevoir un seul qui fut thrombosé. La gêne de l'excrétion en un point quelconque du tractus biliaire ne saurait donc rendre compte du déterminisme de l'ictère infectieux.

Puisque la stase biliaire existe dans la forme mortelle de la Spirochétose, on peut penser qu'elle se rencontre aussi dans les ictères infectieux apyrétiques quel qu'en soit l'agent pathogène. Or, à différentes reprises, chez des sujets arrivés au terme de l'évolution d'un ictère aigu apyrétique, nous avons assisté à l'apparition de poussées fébriles irrégulières, accompagnées souvent d'une reprise de la jaunisse.

Dans un cas, l'hémoculture nous permit d'isoler du sang un para-colibacille. L'hypothèse d'une angiocholite se trouva confirmée à l'autopsie d'un de nos malades qui succomba et dont le foie contenait une trentaine d'abcès de volume variable. Une infection biliaire secondaire se développe donc parfois au décours d'un ictère aigu, c'est-à-dire précisément au moment où apparaît la stase biliaire. On est en droit de penser que cette stase due à l'action directe de l'agent infectieux sur la cellule hépatique agit comme le fait la rétention par obstacle à l'écoulement de la bile dans l'intestin : l'altération des canalicules et l'arrêt de la chasse biliaire favorisent dans les deux cas l'infection de ces conduits par les microbes, qui à l'état normal, pullulent dans le cholédoque.

En résumé, l'état du foie à cette période de la maladie, se caractérise par la stase biliaire et l'accumulation

de grains pigmentaires dans le lobule; cette rétention dont le début peut être reconnu parfois d'assez bonne heure est manifeste dès le 20^e jour; elle se prolonge pendant toute la dernière période de la maladie et reste encore décelable au 40^e jour, alors même que l'urine ne renferme plus de pigment décelable par les réactifs.

*
* *

L'examen histologique du foie, chez les malades morts d'ictère à Spirochètes, permet, comme nous venons de l'indiquer, de reconnaître à leurs degrés les plus divers de gravité et d'étendue tous les types de dégénérescence cellulaire. Si aucune lésion, selon la juste remarque de MM. Martin et Pettit, ne présente de caractère spécifique, il apparaît pourtant qu'un processus anatomique commun vient caractériser nos observations.

L'autopsie de trois sujets qui succombèrent à l'infection spirochétienne ne nous révèle que des lésions minimes ou très discrètes du foie. Nous possédons ainsi un document anatomique précieux, susceptible de nous éclairer sur l'état du foie dans les formes curables de la maladie. L'absence de graves lésions dégénératives vient d'autre part faciliter l'interprétation des coupes.

Alors que, par champ microscopique, deux ou trois cellules seulement sont nécrosées, la plupart paraissent augmentées de volume. Leurs dimensions atteignent le double ou le triple de l'état normal; leur richesse en granula est anormalement élevée. Les onyxaux sont souvent au nombre de deux ou même de

trois par cellule; uniques, ils ont accru leur volume et possèdent de très nombreux karyosomes, des nucléoles hypertrophiques, du suc nucléaire en abondance. Les figures de division directe ou indirecte sont plus rares; nous ne comptons qu'une ou deux karyokinèses par coupes de 5 millimètres carrés.

Ces réactions hyperplasiques de la cellule hépatique sont aujourd'hui bien connues; pour la grande majorité des auteurs, elles témoignent de l'effort réparateur du parenchyme. Les travaux de Ponfick, de Cornil et Carnot ont montré l'importance de la régénération hépatique après ablation d'une partie étendue du foie; les recherches expérimentales de N. Fiessinger ont mis en valeur sa fréquence au cours des dégénérescences graves du parenchyme hépatique. Chez l'homme, M. Chauffard a décrit le premier l'hyperplasie nodulaire compensatrice au cours des cirrhoses. Il semblerait au premier abord que nos constatations soient justiciables de la même interprétation.

Cette manière de voir paraît bientôt inadmissible. C'est qu'en effet, comme nous l'indiquions plus haut, les phénomènes de multiplication cellulaire faisaient presque entièrement défaut chez nos malades; les mitoses ou amitoses étaient exceptionnelles.

On pourrait à vrai dire nous objecter que la régénération hépatique peut s'accomplir soit par hypertrophie compensatrice, soit par multiplication cellulaire et que, selon les cas, un de ces processus est susceptible de l'emporter.

Un argument plus probant n'autorise pas cette inter-

prétation. Il existe dans tous nos cas une disproportion manifeste entre l'importance des lésions et celle du processus hyperplasique; le nombre des cellules dégénérées est minime. On conçoit mal que des lésions aussi discrètes aient nécessité ou entraîné l'hypertrophie compensatrice de la plupart des éléments demeurés sains.

Bien plus, l'examen des coupes permet de se rendre compte aisément que l'hypertrophie des cellules précède leur dégénérescence. Comme nous l'avons fait remarquer plus haut, un certain nombre d'éléments cellulaires, atteints d'homogénéisation complète, sont énormes; leur volume égale le double de celui qu'ils possèdent normalement. Or, ainsi que l'ont montré les recherches expérimentales, les lésions d'homogénéisation évoluent très rapidement vers l'atrophie et la rétraction cellulaire. Pour expliquer l'hypertrophie de ces éléments, il devient nécessaire d'admettre que leur accroissement de volume est antérieur au processus dégénératif qui les a frappés, qu'en d'autres termes la nécrose est survenue secondairement.

On ne peut donc considérer dans ces cas les modifications structurales des cellules (gigantisme, hyperchromaticité) comme l'indice d'une réaction compensatrice du foie; elles paraissent la marque de l'action irritative qu'exerce initialement le Spirochète sur la cellule hépatique (1). L'hyperplasie cellulaire peut n'être

(1) Nous soutenions cette opinion dans un article publié en collaboration avec M. M. Garnier dans les *Archives de Médecine Expérimentale* en Mars 1919. Depuis, nous avons eu connaissance du travail de MM. Martin et Peltit, dont nous extrayons les lignes suivantes :

« Quelques karyokinèses sont atypiques et certains noyaux au repos ont des dimensions exagérées; il y aurait donc là un nouvel exemple d'aberra-

que le prélude de lésions dégénératives plus ou moins graves; la vérification de cette loi générale se confirme vis-à-vis de quelques éléments cellulaires. En règle habituelle, les cellules augmentées de volume ne présentent pourtant aucune altération, si minime soit-elle. Force est donc d'admettre que l'action du Spirochète puisse se limiter à cette seule irritation.

Une confirmation des faits que nous avançons nous est donnée par l'observation de MM. Widal et Abrami. A l'autopsie de leur malade, ces auteurs constatèrent une réaction hyperplasique remarquable du tissu hépatique : sur des coupes de 14 millimètres carrés, le nombre de cellules en voie de mitose s'élevait à plus de 35. L'opposition semblait encore ici manifeste entre le peu d'importance des lésions cellulaires et l'intensité du processus hyperplasique dont le foie était le siège.

Envisageons désormais les cas de beaucoup les plus fréquents, où l'autopsie des sujets morts de Spirochétose icterigène révèle l'existence d'altérations cellulaires plus ou moins profondes.

Quelle que soit leur étendue, nous retrouvons sur toutes les coupes les mêmes phénomènes d'hyperplasie : augmentation de volume des cellules, multiplication des noyaux par voie directe ou indirecte. Dans un cas où les lésions étaient particulièrement étendues, nous comp-

tions nucléaires non sans analogie avec les anomalies néoplasiques, mais qui, dans le cas présent, seraient provoquées par un microorganisme infectieux nettement caractérisé; on sait d'ailleurs que divers trypanosomes pathogènes, ainsi que les souches de *Tr. Lewisi*, rendues pathogènes par D. Roudsky, exercent une action semblable : les noyaux des cellules hépatiques s'hypertrophient et présentent des irrégularités de forme, de l'hyperchromaticité et d'autres modifications comparables à celles qui sont réalisées dans les éléments de certaines tumeurs, en particulier dans les sarcomes » (page 155).

tions jusqu'à quatre karyokinèses typiques ou atypiques par champ microscopique. La simple pesée indique d'ailleurs l'accroissement du foie au cours de l'affection : son poids atteint en moyenne 2 kilogrammes alors même que la dégénérescence graisseuse fait entièrement défaut.

Ces constatations doivent être interprétées à la lueur des faits précédents. L'action irritative qu'exerce originellement le Spirochète sur les cellules hépatiques se manifeste vis-à-vis des éléments restés sains. Leur hypertrophie et leur multiplication compensent indirectement les lésions et aboutissent à la régénération hépatique. Les deux processus de dégénérescence et d'hyperplasie cellulaire se trouvent associés, mais leur précession est inverse de celle qu'il eut semblé au premier abord légitime de supposer.

Aussi comprend-on pourquoi les phénomènes de régénération hépatique soient à peu près constamment observés au cours de l'infection spirochétienne. A les considérer seulement comme une réaction banale du tissu leur apparition, malgré l'importance en certains cas des lésions cellulaires, eut soulevé de graves difficultés d'interprétation. On sait que pour les provoquer expérimentalement il est en effet nécessaire de limiter la perte de substance du parenchyme ou la rapidité d'action de l'agent toxique employé. La plupart des infections microbiennes occasionnent d'autre part chez l'homme des lésions plus ou moins étendues du foie sans qu'à aucun moment n'intervienne de processus réparateur. Un exemple est particulièrement frappant ; dans

l'atrophie jaune aiguë du foie, quelque soit le nombre de cellules cytolysées ou atteintes de nécrose graisseuse, on ne constate ni l'hypertrophie, ni la multiplication des éléments restés sains; au milieu du tissu conjonctif en voie de formation apparaissent par contre de très nombreux néo-canalicules. Non seulement comme l'a bien vu N. Fiessinger (1) et contrairement à l'opinion classique, les cellules hépatiques ne participent en rien à la formation des néo canalicules, mais leur activité propre est suspendue; aucune d'elles n'a tendance à se multiplier ou à proliférer.

Nous retrouvons en résumé un processus hyperplasique commun que les observateurs les plus divers, Hart (2), Herxheimer, Beitzske, Martin et Pettit, nous-même avec M. M. Garnier ont précédemment signalé. Cette réaction peut constituer la seule modification notable que révèle l'étude histologique ou être associée à des lésions plus ou moins profondes du foie. En raison de l'évolution qu'elles déterminent, ce sont en effet surtout ces dernières, qu'à leur extrême degré de gravité les examens anatomiques sont destinés à mettre en évidence. Même dans ces cas, l'aspect des éléments demeurés sains fournit la preuve de l'action irritative qu'exerce le Spirochète sur la cellule hépatique.

A l'appui des documents anatomiques, la physio-pathologie vient démontrer l'importance d'une telle action :

(1) N. Fiessinger et L. Roudowska. La cirrhose biliaire expérimentale (*Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. path.*, n° 1. Janvier 1914.

(2) Hart. Kurze Bemerkungen über die pathologische Anatomie der Weil'schen Krankheit. *Bern. Klin. Woch.*, 19 Mars 1917.

durant les premiers jours de la maladie, l'activité fonctionnelle du foie est accrue et dérégulée; nous en avons accumulé les preuves dans le chapitre consacré à l'« hyperhépatie » au cours de la Spirochétose ictérigène.

CHAPITRE V

L'ÉTAT DES REINS AU COURS DE LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRIGÈNE

La localisation des parasites dans le rein, leur élimination ultérieure par les cellules des tubes contournés, expliquent la fréquence des lésions de cet organe au cours de la Spirochétose. C'est à elles que les formes graves de l'affection doivent d'avoir été décrites précédemment sous le terme « d'hépto-néphrite », qui définit leur symptomatologie et résume les constatations anatomiques que trop souvent elles autorisent. En l'absence de toute notion étiologique, cette dénomination établissait une démarcation entre les différentes variétés « d'ictère grave ». Elle opposait les cas d'ictère infectieux mortel où l'autopsie révèle l'atteinte simultanée et diffuse du foie et des reins, à ceux où l'atrophie jaune aiguë du foie paraît la lésion fondamentale. La découverte des auteurs japonais devait justifier cette distinction, en permettant de reconnaître que seules les premières observations doivent être rapportées à la Spirochétose, dont l'agent pathogène est susceptible,

comme nous allons l'indiquer, d'altérer à tous les degrés le parenchyme rénal.

Anatomie macroscopique.

Les reins prélevés à l'autopsie de sujets morts d'ictère infectieux à spirochètes sont habituellement augmentés de volume. Dans 15 cas, leur poids variait entre 240 et 290 grammes; trois fois seulement, les chiffres que nous avons trouvés, ne dépassaient pas 180 grammes.

D'une consistance molle et œdémateuse, les reins sont plus ou moins fortement colorés par la bile. Parfois on note à leur surface quelques points ecchymotiques; le plus souvent, leur aspect extérieur est normal et leur capsule très aisément décorticable. Après la section du parenchyme, la substance corticale semble élargie, sa différenciation d'avec la zone et médullaire manque souvent de netteté.

Une mention spéciale doit être faite d'un cas où les reins avaient acquis un volume énorme; chacun d'eux pesait 325 grammes. Cette augmentation de poids tenait à la congestion veineuse qu'indiquaient leur coloration, extrêmement foncée et la présence à leur surface de petites ecchymoses. A la coupe, s'écoulait une notable quantité de sang. La tranche de section, de teinte rouge intense, laissait à peine apercevoir les pyramides de Malpighi mais montrait dans la substance corticale quelques taches punctiformes noirâtres, irrégulièrement disséminées.

Anatomie microscopique.

Technique. — Nos prélèvements de tissu rénal ont été opérés dans des conditions très différentes qui rendent inégale la valeur des documents que nous avons utilisés. Chez 11 sujets, la fixation des fragments ne put être pratiquée que tardivement, soit entre 4 et 14 heures après la mort; dans 9 autres cas au contraire, les prélèvements furent faits moins de 45 minutes après le décès du malade; une fois enfin, une heure environ après la mort. Nous n'avons retenu que ces derniers cas pour étudier les altérations épithéliales et n'avons disposé des premiers que pour préciser l'état des glomérules ou le degré des réactions congestives et diapédictiques.

Chez chaque sujet, 3 fixations au moins furent concurremment employées. L'étude histologique a donc porté dans chaque cas sur des coupes traitées de la façon suivante :

a) Fixation par le liquide de Sauer-Van-Gehuchten. Coloration à l'hématoxyline ferrique de Heidenhain.

Préconisée par Rathery (1), cette méthode comme l'a montré cet auteur, met admirablement en évidence l'état de la bordure de brosse.

b) Fixation par le liquide de Lindsay. Coloration au rouge Magenta picro-indigo-carmin.

c) Fixation par le liquide de Cl. Regaud. Coloration par l'hématoxyline ferrique ou la fuchsine acide.

Cette technique, déplorable en ce qui concerne la

(1) F. Rathery. *Le tube contourné du rein. Etude histologique et anatomopathologique expérimentale.* Thèse Paris, 1904-1905.

bordure en brosse, met bien en relief l'état et la disposition des granulations protoplasmiques.

L'étude des graisses fut faite à l'aide de pièces, les unes traitées par un liquide osmié, les autres fixées par une solution de formol et colorés après congélation par le Sudan III.

Nous pensons avoir, par la multiplicité de ces examens, évité dans la mesure du possible les erreurs d'interprétation dues à « l'artefact ».

*

* *

Maintenant la division adoptée dans le chapitre précédent et que nous justifierons d'ailleurs, nous envisagerons l'état des reins selon que la mort est survenue au début de la maladie ou à une période relativement avancée.

A. — L'état des reins chez les sujets morts avant le 15^e jour.

Sur les 17 cas examinés, les reins présentaient dans une observation de telles lésions hémorragiques qu'elles nécessitent une description spéciale.

1^o — Congestion aiguë des reins avec hémorragies tubulaires.

Après fixation par le liquide de Sauer, les coupes étudiées à un faible grossissement offrent l'aspect suivant :

Dans la région corticale, — labyrinthe et pyramides de Ferrein apparaissent de très nombreux tubes urinaires distendus et remplis de globules rouges ; la zone médullaire semble au contraire à peu près indemne ; les vaisseaux qu'elle renferme sont peu dilatés ; aucune hémorragie interstitielle ne se dessine à leur pourtour. Seuls quelques tubes grêles contiennent des hématies.

L'hémorragie qui s'est donc limitée au cortex, offre une grande irrégularité dans sa distribution. Elle n'intéresse qu'un nombre très restreint de glomérules dont elle parvient alors à distendre tout l'espace endoscapulaire ; habituellement la plupart des glomérules ne présentent ni de congestion ni même de dilatation de leurs anses vasculaires.

Même disposition à l'égard des tubes contournés. En certains points des préparations, les tubes contournés dont un nombre important de cellules ont subi la cytolyse possèdent une lumière parfaitement libre. A leur voisinage immédiat, d'autres tubes sont bourrés de globules rouges qui distendent les cellules et les aplatissent.

C'est au pourtour des pyramides de Ferrein que les lésions ont acquis leur maximum d'intensité. Toutes les branches de l'anse ascendante de Henle sont remplies d'hématies tassées les unes contre les autres ; les cellules qui les composent, paraissent normales, leur protoplasma ne renferme aucune vacuole et leur noyau a gardé ses affinités colorantes.

On retrouve le même aspect dans le segment intermédiaire des tubes urinifères ; ici encore les cellules

saines en apparence ont diminué de hauteur par suite de la distension qu'exercent sur elles les hématies.

Dans tous les tubes, la proportion de leucocytes épars entre les globules rouges semble anormalement élevé.

Fait un peu paradoxal, les capillaires avoisinant sont peu dilatés; souvent même l'élargissement des tubes urinifères est tel que les capillaires demeurent invisibles. Il faut parcourir plusieurs champs microscopiques pour reconnaître les points où la rupture de leur paroi a déterminé quelques hémorragies interstitielles. Habituellement, le tissu interstitiel n'est infiltré d'aucune hématie.

Au moment où survint le décès, l'hémorragie était donc surtout intra-canaliculaire. Il nous semble néanmoins difficile, vue la bilatéralité des lésions, d'admettre un processus autre que la congestion aiguë primitive pour expliquer l'aspect des coupes. Nous ne pouvons dans l'espèce incriminer une grosse rupture vasculaire, comme dans le cas de Max Bush (1) qui observe à l'autopsie de son malade une déchirure de la zone corticale, le sang s'étant infiltré jusque dans le petit bassin, au-dessous de la capsule adipeuse des reins.

De tels exemples de congestion aiguë diffuse des reins sont rares (2). Parmi les travaux qu'il nous a été possible de consulter, nous avons retrouvé, indépendamment du cas précédent, une observation très analogue de

(1) Max Bush. *Loc. cit.*

(2) Les hémorragies du parenchyme rénal sont au contraire fréquentes chez le cobaye.

Hart. Stokes et Ryle ont également relaté un fait semblable; ici encore l'hémorragie s'était produite à l'intérieur des tubes urinifères dont elle distendait les cellules; les glomérules étaient intacts.

2°. — **Lésions parenchymateuses et réactions interstitielles.**

A étudier comparativement les différents aspects des reins chez les sujets morts de Spirochétose ictérigène, il apparaît que l'état des glomérules et celui du tissu interstitiel demeure d'un cas à l'autre à peu près invariable. Seules diffèrent l'étendue et la gravité des lésions épithéliales. Aussi la description suivante sera-t-elle analytique; nous essaierons à la fin de cet exposé de résumer d'un trait les caractères constitutifs principaux de la néphrite spirochétienne.

Glomérules. — L'intégrité des glomérules est à peu près constante. Sur l'ensemble des cas étudiés nous n'avons noté que deux fois, leur congestion légère et la dilatation de leurs anses vasculaires; il est tout aussi rare d'apercevoir au milieu du flocculus deux ou trois polynucléaires ayant pénétré par diapédèse. Chez un seul sujet, nous avons observé une augmentation du nombre des cellules comprises entre les anses vasculaires des glomérules; comme il existait en même temps une infiltration très notable du tissu interstitiel, on peut admettre que cet aspect traduisait l'extension d'un même processus.

La capsule de Bowmann est habituellement intacte; les noyaux de son endothélium ne présentent aucun signe de multiplication. On ne constate pas davantage

l'existence d'œdème ou d'exsudat albumineux dans la cavité glomérulaire.

A une exception près, la présence de graisses à l'intérieur des glomérules nous a paru faire complètement défaut; dans le seul cas que nous puissions mentionner, quelques fines granulations osmio-réductrices étaient éparses au milieu du bouquet vasculaire.

Cette intégrité des glomérules est également signalée dans les travaux de Herxheimer, Stokes. Tout au plus les auteurs étrangers tels que Dawson et Hume mentionnent-ils un léger état de congestion de ces éléments. Aussi nous semble-t-il que l'opinion de Hart, d'après lequel l'atteinte des glomérules constituerait la lésion prédominante, repose sur un fait très exceptionnel.

Tubes contournés. — En ne tenant compte que des cas où les reins furent prélevés immédiatement après la mort, nos observations au nombre de 7, se groupent en 3 catégories selon la gravité et surtout l'étendue des lésions épithéliales.

a). *Intégrité à peu près complète de l'épithélium des tubes contournés.* — Nous l'avons constatée à l'autopsie de 2 sujets. L'un d'entre eux, mort au 15^e jour, d'une complication surajoutée, avait conservé jusqu'à la mort une diurèse très abondante.

Soumis à l'action des fixateurs les plus divers, les tubes contournés paraissaient sains. Dans le pôle interne des cellules, les granulations protoplasmiques s'étagaient régulièrement; elles étaient, au contraire, invisibles à la base des éléments par suite de la quantité

considérable de pigments biliaires qui s'y trouvaient inclus.

La deuxième observation concerne un sujet *mort anurique* au cours d'un ictère intense :

Sur la plus grande étendue des coupes, l'aspect des tubes contournés semble normal, leur lumière libre et régulière ne contient ni fragment de cylindres, ni exsudat albumineux. Les cellules ont une hauteur égale et possèdent une bordure en brosse parfaitement conservée. Nettement distinctes, les granulations protoplasmiques se disposent régulièrement dans toute l'étendue du corps cellulaire ; tout au plus, à la base de certains éléments, les bâtonnets de Heidenhain sont-ils peu visibles.

Il n'est même pas possible de retrouver sur les coupes la dilatation des tubes qui, pour MM. Lamy et A. Mayer (1) caractériseraient l'aspect de l'épithélium rénal appelé à fonctionner sous un faible taux de concentration.

En quelques points cependant, les cellules semblent légèrement tuméfiées ; les granulations ont diminué de nombre à leur pôle interne, cet espacement rendant ainsi le réticulum protoplasmique plus apparent. Leur portion basale de même que leurs noyaux sont intacts.

A cette seule variation d'aspect qui nous paraît correspondre à un premier degré de cytolyse protoplasmique, se bornaient les altérations que nous avons observées.

Mais, et le fait est d'un intérêt primordial, contrairement à l'observation précédente, les *cellules des tubes*

(1) A. Lamy et A. Mayer. *Jour. de Phys. et de Path. gén.*, 1906, p. 624 et 660.

contournés, saines en apparence, ne renfermaient dans leur protoplasma aucune granulation pigmentaire (1).

Du fait que le pigment biliaire s'élimine en majeure partie par les tubes contournés, il est possible sur le seul examen des coupes d'apprécier l'activité sécrétoire de ces éléments. L'absence dans le cas présent de toute inclusion pigmentaire à l'intérieur des cellules, traduit la dissociation complète qui peut exister au cours de la Spirochétose entre l'état anatomique des tubes contournés et leur état fonctionnel.

b). Lésions parcellaires de l'épithélium des tubes contournés. — C'est l'éventualité de beaucoup la plus fréquente : nous l'avons rencontrée 4 fois sur 7.

Dans un nombre relativement élevé de tubes contournés, mais loin pourtant d'atteindre la majorité de ces éléments, les cellules paraissent tuméfiées et de hauteur inégale. Tantôt leur bordure en brosse semble intacte, tantôt elle est interrompue ou ne possède que des bâtonnets indistincts. A l'intérieur des tubes s'étale un exsudat parsemé de quelques débris granuleux.

Le pôle interne des cellules est remarquablement clair; dans toute leur portion sus-nucléaire, les granulations ont en effet diminué de nombre ou même disparu. Parfois cette extrémité des éléments est mal définie et se confond avec l'exsudat granuleux qui remplit la lumière des conduits.

Les noyaux sont d'habitude normaux; exceptionnel-

(1) Cette recherche a été faite sur des coupes provenant de pièces fixées dans une solution de formol, le liquide de Sauer dissolvant en partie le pigment biliaire.

lement, ils sont petits et rétractés et se colorent intensément par l'hématoxyline.

La portion basale des cellules est au contraire bien conservée; les bâtonnets y sont abondants, mais irrégulièrement disposés; ils semblent dans quelques cas augmentés de volume.

En suivant la technique proposée par Castaigne et Rathery, nous avons donc retrouvé l'aspect des lésions décrites par ces auteurs sous le nom de cytolysé protoplasmique du 1^{er} et du 2^e degré. C'est très rarement toutefois que nous avons observé dans les cellules l'auréole claire péri-nucléaire qui, pour ces auteurs, caractériserait le début des altérations.

Sur des fragments de reins provenant des mêmes sujets, mais soumis à l'action d'autres fixateurs, tels que le liquide de Lindsay, le formol bichromaté, l'aspect des lésions est parfois un peu différent. Ces fixateurs rendent en effet plus apparentes les variations de volume des granulations cytoplasmiques.

Il devient possible de reconnaître sur des coupes ainsi traitées, l'homogénéisation protoplasmique de quelques cellules épithéliales. Pour peu que la coupe intéresse un tube sur une certaine étendue, on aperçoit alors, entre des éléments encore sains, des cellules petites, rétractées, dont le protoplasma, par suite de la fusion des granulations, a pris une teinte sombre, uniforme. Les noyaux de ces cellules disparaissent ou sont à peine visibles; ailleurs, ils subissent l'atrophie ou la pycnose.

Nous retrouvons donc associés et évoluant simultanément les deux processus dégénératifs habituels, les

lésions de cytolysse protoplasmique se montrant à vrai dire beaucoup plus fréquentes.

La présence de karyokinèses dans les cellules des tubes contournés, signalée pour la première fois par MM. Widal et Abrami a été depuis lors confirmée par différents auteurs, en particulier MM. Martin et Pettit. Nous les trouvons mentionnées dans tous nos examens; leur nombre est loin d'ailleurs d'égaliser celui que l'on observe sur les coupes du foie; c'est tout au plus si, par coupe de 5 millimètres carrés, on compte une à deux karyokinèses. Deux fois seulement, leur fréquence nous a semblé plus grande.

Il est très exceptionnel de noter la présence de graisse à l'intérieur des cellules des tubes contournés; à l'aide de la coloration par le Sudan, on décèle seulement à la base ou au centre de quelques éléments cellulaires 3 à 4 granulations rouge orangé, très fines; en aucun point n'apparaissent de grosses vésicules.

Ajoutons enfin que la quantité de pigments biliaires contenue dans les cellules des tubuli est encore ici minime. C'est au tout au plus si de place en place une ou deux cellules renferment quelques grains très fins, tantôt logés dans la portion sus-nucléaire, tantôt dans la portion basale, ces variations correspondent sans doute à des phases successives de l'excrétion cellulaire.

3°. — Cytolyse presque totale et généralisée de l'épithélium des tubes contournés.

Dans ce cas resté unique, la proportion des tubes contournés atteints de dégénérescence était tellement

importante qu'il devenait nécessaire de parcourir plusieurs préparations pour retrouver quelques cellules épithéliales intactes.

A un fort grossissement, les tubes contournés paraissent énormes; leurs cellules hautes et très tuméfiées interceptent une lumière étroite, remplie d'ailleurs par un exsudat granuleux; souvent même les éléments cellulaires s'affrontent par leur pôle interne et combient entièrement la lumière des conduits.

La bordure en brosse fait complètement défaut.

A quelques exceptions près, les tubes contournés présentent un aspect clair caractéristique. Leurs cellules ne possèdent en effet qu'un fin réticulum protoplasmique à l'intérieur duquel s'observent quelques rares granulations, de dimensions souvent énormes, et irrégulièrement disposées dans la portion centrale ou près du pôle interne. Les noyaux petits et très inégaux sont atteints de pycnose.

Fréquemment les lésions de cytolypse se montrent encore plus accentuées; toute différenciation cellulaire est alors impossible, les noyaux ont disparu; les tubes contournés ne sont finalement plus représentés que par un réseau irrégulier, vestige du squelette cellulaire, à l'intérieur duquel se colorent quelques granulations; ce réseau oblitère toute leur lumière.

C'est à peine si en multipliant les préparations on découvre des points où les lésions soient moins avancées. En quelques tubes pourtant, les cellules ne sont dépourvues de granulations qu'à leur pôle interne; leur noyau et la portion basale de l'élément semblent intacts. Ailleurs, la hauteur des cellules paraît peu modifiée, mais

la coloration par la fuchsine acide met en évidence la fusion de leurs granulations. Dans ces cellules que le processus dégénératif a relativement épargnées apparaissent quelques noyaux en karyokinèse.

A l'aide de réactifs osmiés, il est aisé de se rendre compte que ces lésions si graves de cytolypse protoplasmique ne s'accompagnent pas d'une dégénérescence graisseuse notable de l'épithélium. La section des tubes contournés n'offre en moyenne qu'une cellule sur huit ou dix qui contiennent des granulations osmio-réductrices. Habituellement la graisse se présente sous la forme d'une grosse vésicule pouvant atteindre les dimensions du noyau et située dans la portion basale des cellules.

L'apparition de fines granulations disséminées dans le réticulum protoplasmique est au contraire très rarement notée.

Nous ne saurions trop insister sur la généralisation des lésions que nous avons observées en ce cas. Le caractère habituellement insulaire des altérations de l'épithélium rénal est trop bien établi expérimentalement pour que les précédentes constatations ne nous aient tout d'abord surpris. Elles peuvent être pourtant admises sans réserves, puisqu'elles demeurent à l'abri des causes d'erreur tenant à l'autolyse cadavérique. Un artifice de préparation ne saurait être davantage invoqué, tous les fixateurs électifs de l'épithélium rénal ayant été utilisés.

Nous aurons d'ailleurs l'occasion de montrer plus loin comment il nous avait été possible, avant la mort, de pré-

ciser l'importance des lésions rénales. Bornons-nous à indiquer combien l'aspect des coupes rappelait celui décrit par MM. Chauffard et Gouraud (1), Sézary et Le Play (2), dans la néphrite aiguë syphilitique secondaire. Les premiers de ces auteurs mentionnent dans leur observation que pas un tube contourné n'était normal; comme chez notre malade, les cellules épithéliales étaient atteintes de cytolypse protoplasmique à un degré déjà avancé; les glomérules semblaient par contre intacts. Il n'est pas sans intérêt de noter la similitude des lésions que peuvent déterminer des parasites morphologiquement aussi voisins.

Ce serait très imparfaitement juger de l'étendue des altérations des tubes contournés au cours de la Spirochétose que de prendre pour base la statistique précédente où sur 7 observations, l'épithélium rénal était dans un cas si gravement atteint. Le fait précédent constitue une exception à n'en pas douter.

Nous en trouvons la preuve dans l'étude des dix autres cas que nous nous sommes interdit d'exposer ici, en raison des mauvaises conditions dans lesquelles le tissu rénal fut prélevé. Alors même que les fragments de reins examinés avaient dû subir un début d'autolyse cadavérique, nous n'avons jamais constaté de lésions aussi étendues. En de nombreux points, les cellules des tubes contournés n'offraient d'après les méthodes colorantes ordinaires aucune altération apparente; leur bordure était

(1) Chauffard et Gouraud. Néphrite syphilitique secondaire suraiguë. *Presse Médicale*, 5 Juillet 1902, p. 639.

(2) Sézary et Le Play. *Société de Biologie*, 1911, p. 622 (29 Avril).

bien conservée, leur cytoplasme possédait encore des granulations fines et régulièrement distinctes, leur noyau paraissait normal.

Comme chez les sujets précédents, la dégénérescence graisseuse faisait défaut. L'absence à peu près totale de pigmentation biliaire à l'intérieur des cellules contournées alors qu'au moment de la mort, l'ictère affectait une exceptionnelle intensité, marquait encore la suspension de leur activité fonctionnelle.

Anses de Heule. Segments intermédiaires.

Tubes droits.

Si on excepte l'état vacuolaire de leur épithélium que détermine parfois une fixation imparfaite, on peut admettre qu'au cours de la Spirochétose cette portion des tubes excréteurs du rein reste habituellement indemne. Même dans les cas où l'épithélium des tubuli est presque entièrement détruit, la terminaison des conduits urinifères ne subit que de minimes altérations. De place en place, la section des tubes montre alors une cellule gonflée, en voie de cytolypse. En règle habituelle, leur hauteur est égale et leur noyau parfaitement colorable.

Sur 17 cas, nous avons noté trois fois l'existence de karyokinèses, dans les cellules de la branche ascendante de Heule et du segment intermédiaire; elles faisaient au contraire défaut dans la branche descendante et les gros tubes collecteurs.

Il est assez fréquent d'observer du pigment biliaire, à l'intérieur des cellules; sa présence se traduit tantôt par l'apparition à la base des éléments ou contre leurs

noyaux de blocs verdâtres dont la dimension est très inégale, tantôt par de grosses granulations irrégulièrement réparties. C'est surtout à partir des anses ascendantes que les inclusions sont rencontrées.

Quant aux graisses, la quantité de granulations osmio-réductrices que contiennent les cellules ne paraît pas dépasser l'état physiologique; il en était ainsi dans tous nos examens, à l'exception d'un cas où un nombre important des cellules du segment intermédiaire et de la branche ascendante renfermait de fines granulations.

La lumière des tubes est souvent encombrée par des cylindres de nature variée; les plus rares sont les cylindres hyalins, tantôt incolores, tantôt légèrement imprégnés par la bile. Ailleurs, les conduits urinifères ne renferment qu'un exsudat albumineux au milieu duquel se détachent quelques granulations pigmentaires.

Habituellement, les cylindres sont granuleux; au milieu des éléments qui les composent, apparaissent quelques amas pigmentaires ou quelques vésicules graisseuses. La thrombose biliaire des tubes est exceptionnelle, à cette période de la maladie où le pigment s'élimine très mal comme nous l'avons précédemment indiqué.

Tissu interstitiel. — Dans trois observations seulement, les réactions du tissu interstitiel faisaient défaut; sans que la concordance soit toujours parfaite, elles nous ont paru souvent d'autant moins marquées, que les lésions épithéliales étaient importantes.

Peu accentuée, l'infiltration leucocytaire se borne presque exclusivement à la zone limitante de la médullaire ou au pourtour des pyramides de Ferrein; elle

n'atteint que très discrètement l'écorce. Les éléments leucocytaires se disposent alors le long des tubes excréteurs ou des branches de Henle.

Habituellement, les réactions diapédétiques sont moins discrètes; dans le labyrinthe, entre les tubes contournés ou au pourtour des glomérules, on aperçoit des îlots composés de 100 à 400 éléments leucocytaires qui distendent les espaces conjonctifs; leur répartition est très irrégulière.

A la périphérie des vaisseaux au contraire, la présence de cellules embryonnaires est très fréquemment notée; elle s'accompagne parfois déjà d'un certain degré de péri-artérite.

Dans deux cas, l'influence leucocytaire avait pris une importance remarquable, tout le tissu conjonctif interstitiel, distendu par l'œdème, était infiltré de cellules lymphatiques qui constituait un manchon régulier autour des tubes contournés. Cette réaction faisait à peu près complètement défaut dans la zone médullaire.

Les éléments qui constituent l'infiltration sont composés en majeure partie de petits lymphocytes dont le noyau paraît très riche en chromatine et le protoplasma est à peine visible; les moyens mononucléaires sont rares, les grands lymphocytes exceptionnels. Il est au contraire très fréquent de noter, comme l'avait indiqué antérieurement Herxheimer, des plasmazellen en grand nombre.

Nous n'avons que très rarement observé au milieu de ces différents éléments la présence de leucocytes polynucléaires. Beitzke, Bush signalent pourtant l'appari-

tion de cellules éosinophiles; ces cellules ne se trouvent mentionnées que dans un seul de nos examens; encore leur nombre était-il minime.

Les vaisseaux sont souvent dilatés et remplis de globules; leur tunique interne et moyenne paraissent saines, leur paroi externe parfois épaissie s'entoure d'un infiltrat de cellules embryonnaires.

Chez les sujets morts au début de la maladie, il est exceptionnel d'observer une augmentation et un épaississement notable des fibrilles conjonctives. Nous avons bien reconnu dans 4 cas la présence autour des glomérules et des tubes contournés de tissu fibreux, mais cette réaction scléreuse était trop avancée pour qu'il fut possible de la rapprocher à l'affection en cours. Les constatations faites à une période avancée de la maladie sont, comme nous l'indiquons plus loin, autrement démonstratives.

A résumer les faits précédents, on voit que l'infection spirochétienne, associant à des lésions épithéliales des phénomènes de diapédèse, détermine une néphrite mixte. Les glomérules sont à peu près constamment sains; comme le montre d'ailleurs l'étude des coupes imprégnées selon la méthode de Cajal, les Spirochètes ne s'éliminent jamais par les glomérules. A l'encontre de nombreux microorganismes, tels que le streptocoque par exemple qui franchissent en ce point la barrière rénale, les parasites de l'ictère infectieux pour apparaître dans l'urine traversent la paroi des tubes contournés.

Les réactions interstitielles dont l'importance ne

saurait échapper, paraissent conditionnées par le Spirochète lui-même. Chez les sujets morts au début de l'ictère ou à la phase de septicémie, les parasites que l'on observe dans les reins sont en effet tous situés dans les espaces conjonctifs; en certains territoires corticaux, leur enchevêtrement constitue autour des tubuli un véritable feutrage.

L'état des tubes contournés est au contraire sujet à de grandes variations. Exceptionnellement, généralisées les lésions restent d'habitude insulaires. En certains cas même la presque totalité des cellules semblent saines, à en juger du moins d'après nos méthodes actuelles d'investigation.

L'absence à peu près complète de toute granulation pigmentaire à l'intérieur de leur cytoplasma, indique pourtant que dès le début de l'ictère leur activité fonctionnelle se trouve suspendue. Cette constatation est intéressante à préciser en ce sens qu'elle objective l'inhibition des cellules rénales au cours de la Spirochétose dont nous montrerons plus loin la réalité.

Retenons enfin que, quelle que soit l'étendue des lésions des tubes contournés, un nombre très minime de cellules subissent la nécrose grasseuse. Ce dernier caractère constitue un signe différentiel important entre l'hépatonéphrite spirochétienne et l'ictère grave par atrophie jaune aiguë. Les Traités classiques mentionnent en effet que la dégénérescence grasseuse de l'épithélium rénal est habituelle au cours de l'ictère grave. Cette assertion doit être restreinte aux seuls cas d'atrophie jaune aiguë du foie, où l'autopsie démontre

dans chaque observation la nécrose graisseuse concomitante de tous les tubes contournés, nouvel argument en faveur de la dissociation de ces deux types d'ictère grave.

**B. — L'état des reins chez les sujets morts
après le 15^e jour.**

Dans les 4 cas que nous avons étudiés, deux fois les prélèvements des reins furent effectués sitôt après la mort.

Nous ne reviendrons pas sur l'état des glomérules. A de très rares exceptions près, ils ne présentaient en effet ni congestion ni œdème; c'est tout au plus si dans un cas on reconnaissait assez fréquemment à l'intérieur de leurs anses vasculaires, un ou deux polynucléaires neutrophiles.

Les lésions des tubes contournés étaient au contraire beaucoup plus apparentes que dans les précédentes observations; elles avaient atteintes dans un cas un *nombre important, dans l'autre la grande majorité des cellules des tubuli!* Ces lésions consistaient surtout en l'homogénéisation cellulaire protoplasmique qu'il était aisé de reconnaître aux différents stades suivants :

Dans certains tubes, l'aspect de plusieurs cellules se trouve modifié. A leur base, les bâtonnets de Heidenhain sont transformés en gros grains que la fuchsine acide ou l'hématoxyline ferrique, selon la méthode employée, colore avec intensité. Très pressés les uns contre les autres, ces grains sont pourtant encore dis-

tincts; le noyau semble normal. Près du pôle interne de la cellule, les granulations plus fines se répartissent également dans le cytoplasme. Quant à la bordure en brosse, ses éléments se distinguent mal, parfois même ils sont dissociés.

Le deuxième stade est constitué par l'extension du processus à toute l'étendue du corps cellulaire. Par suite de la fusion des granulations, la cellule en voie d'atrophie n'est plus représentée que par un bloc de coloration rouge violet sous l'action de la fuchsine acide, et de teinte uniforme. Aucun autre détail de structure n'est perceptible; la bordure en brosse a disparu, le noyau est invisible ou dégénéré.

Lorsque les lésions ont atteint ce degré, il est bien rare que toutes les cellules d'un même tube ne soient intéressées; la lumière du conduit est alors déformée et très irrégulière, souvent comblée d'ailleurs par un exsudat granuleux.

A un dernier stade, tous les éléments ont subi l'homogénéisation; on les voit alors se détacher de la paroi et tomber dans la lumière du tube. Ils se fragmentent en blocs plus ou moins volumineux et uniformément colorés.

Comme on le voit, les altérations précédentes que la méthode de Cl. Regaud met nettement en évidence rappellent de très près celles que Castaigne et Rathery ont observées dans leurs recherches expérimentales après fixation des reins au liquide de Laguesse.

Sans vouloir trop schématiser, il nous a donc paru que les lésions d'homogénéisation étaient beaucoup

plus importantes chez les sujets morts à une période tardive de l'affection. Elles existaient également à un haut degré chez nos deux autres malades, mais nous n'en voulons pas tenir compte en raison de leur origine cadavérique possible.

Dans aucun cas, nous n'avons constaté de granulations graisseuses à l'intérieur des tubuli.

Les tubes droits sont habituellement sains ; çà et là pourtant quelques-unes des cellules qui les composent présentent des vacuoles intra-protoplasmiques. Leur lumière est par contre encombrée de débris hyalins ou granuleux. Quand la mort est survenue entre le 15^e et le 25^e jour, on constate à l'intérieur de ces tubes des leucocytes en grand nombre dont la plupart sont constituées par des éléments mononucléés. C'est d'ailleurs à cette date que commence dans les formes curables de la maladie l'élimination par l'urine de globules blancs en abondance.

Lorsque l'ictère était encore accusé au moment où se produit l'issue fatale, les tubes renferment une importante quantité de pigment biliaire qui affecte la forme de grosses granulations ou de blocs colorés en vert foncé ou vert brunâtre. La fusion de ces amas détermine dans les gros tubes collecteurs de véritables thrombus biliaires.

L'intérêt de l'étude histologique à cette période de la maladie réside dans les altérations du tissu interstitiel.

Outre une infiltration diffuse par des éléments embryonnaires, le tissu interstitiel présente dans son épaisseur de très nombreuses fibrilles conjonctives.

Dans la zone corticale en particulier, on aperçoit en certains points de véritables trousseaux fibreux qui s'étalent au pourtour des tubes et enserrant les glomérules : cette réaction conjonctive était particulièrement nette chez un de nos malades qui mourut au 39^e jour. Rapportant son observation avec M. Garnier en 1916 à la Société Médicale des Hôpitaux, nous avons signalé le degré de sclérose interstitielle que manifestait déjà l'examen des coupes.

MM. Martin et Pettit, A. Stockes, S. H. Ryle et W. H. Pytler ont fait les mêmes constatations.

Tous nos cas concernent des sujets jeunes indemnes de toute atteinte rénale antérieure. Il est d'ailleurs possible de suivre sur des coupes provenant de malades différents les stades successifs de l'organisation conjonctive. Son point de départ, comme nous l'a montré l'observation d'un malade mort au 19^e jour est nettement vasculaire. Du pourtour des vaisseaux dont la paroi externe épaissie s'entoure de cellules embryonnaires, on voit se détacher de nombreux fibrilles conjonctives qui gagnent les espaces intertubulaires. Les glomérules voisins sont même étouffés par des tractus fibreux déjà épais qui plus loin viennent enserrer et déformer à leur tour les tubes contournés.

Aucun doute ne peut donc subsister sur l'origine de la sclérose, dont rendent compte à peu près tous les examens histologiques à une phase déjà avancée de l'évolution. Les observations de malades qui, longtemps après leur guérison, présentèrent des troubles du fonctionnement rénal doivent être rapprochées de ces constatations ;

elles font craindre que la Spirochétose ictérigène, dont les cas se sont tellement multipliés durant la guerre, puisse être le point de départ d'une néphrite interstitielle dont nous ne pouvons encore prévoir l'évolution.

*
**

L'exposé précédent aboutit à une conclusion en apparence paradoxale : chez les sujets qui succombent à une période tardive de l'évolution, les altérations des reins semblent habituellement très profondes ; leur étude met nettement en lumière les caractères généraux de la néphrite spirochétienne qui, les glomérules mis à part, atteint diffusément tous les éléments du tissu. Lorsque la mort survient au début de la maladie les lésions épithéliales sont habituellement au contraire beaucoup moins accusées. Mieux que l'atteinte anatomique des cellules des tubuli, les coupes permettent d'apprécier la suspension complète de leur activité fonctionnelle. Nous allons essayer de préciser le déterminisme de ces différents aspects.

CHAPITRE VI

L'HÉPATO-NÉPHRITE ÉTUDE ANATOMIQUE

Nous avons montré dans les deux chapitres précédents combien étaient variables dans leur importance et leur étendue les lésions du foie ou des reins chez les sujets morts d'ictère infectieux à spirochètes. Selon les cas, un nombre relativement très faible de cellulés hépatiques sont atteintes ou toute l'architecture des lobules est bouleversée. Les reins peuvent être aussi différemment intéressés; alors que chez certains sujets une fraction minime de tubes contournés a subi la nécrose, chez d'autres la presque totalité de ces éléments présente des lésions de cytolyse ou d'homogénéisation protoplasmique; seules les réactions du tissu interstitiel demeurent à peu près comparables.

Ces variations sembleraient a priori aisément explicables. On sait que la Spirochétose ictérigène est une affection générale, qu'elle débute par une septicémie; en se multipliant dans les organes les plus divers : pancréas, surrénales, myocarde, tissu hémolymphatique, le Spirochète est susceptible de provoquer

les lésions ou les réactions anatomiques les plus diverses. L'apparition de complications infectieuses telles que les parotidites ou les cholécystites suppurées vient encore constituer un nouvel élément de gravité. Par le jeu de ces multiples facteurs, la mort peut survenir dans des conditions très différentes, si bien que l'importance des altérations que présentera tel ou tel organe envisagé, variera dans la plus grande étendue. Pour surprendre le déterminisme des lésions rénales ou hépatiques, il conviendra donc dans chaque cas de pratiquer un examen anatomique complet, d'apprécier le degré de l'atteinte des différents viscères, de tenir compte enfin des incidents cliniques qui aient pu marquer l'évolution.

A cette intention, nous avons à maintes reprises étudié méthodiquement l'état de tous les organes chez les malades qui succombèrent aux stades les plus variés de l'affection. Or, nous devons reconnaître que les lésions observées dans les divers parenchymes précédemment énumérés nous ont paru habituellement très discrètes. Elles étaient en tous cas trop légères pour qu'il fut possible de leur rapporter l'issue fatale et d'expliquer ainsi les variations d'aspect du foie et des reins constatées à l'autopsie.

Nous nous sommes donc cru autorisé à ne pas en faire mention dans l'exposé suivant qui envisagera l'état respectif du foie et des reins chez les sujets morts de Spirochétose ictérigène.

*
* *

L'étude comparative des lésions rénales et hépatiques doit être poursuivie à tous les stades de l'évolution, selon que la mort a été précoce ou tardive.

A. — Etat respectif du foie et des reins chez les sujets qui succombèrent avant le 15° jour.

Toutes les modalités peuvent s'observer. Tantôt la prédominance des lésions hépatiques est manifeste, tantôt les reins sont très altérés alors que le foie paraît très légèrement atteint, tantôt les deux organes sont à peu près également intéressés.

**1° — Prédominance des lésions hépatiques.
Intégrité relative des reins.**

Cette variété comprend tous les cas où l'autopsie révèle une désorganisation complète du tissu hépatique. En voici quelques exemples, que nous avons à dessein résumés.

P... Mort au 9° jour.

Prélèvement des organes 20 minutes après la mort.

Foie. — Dislocation complète de la travée hépatique. Très nombreuses cellules en état de cytolypse protoplasmique à tous les stades : diminution du nombre, puis disparition des granula. Au degré le plus accusé, la cellule n'est plus représentée que par quelques débris protoplasmiques sans noyau. Nombreuses cellules homogénéisées avec pycnose

nucléaire. Karyokinèses très fréquentes. Pas de dégénérescence graisseuse.

Reins. — Un très petit nombre de cellules des tubes contournés présentent des lésions de cytolysse du 1^{er} degré. L'immense majorité des éléments ont conservé toutes leurs granulations; leur aspect est homogène; on note seulement à leur base une diminution du nombre des bâtonnets de Heidenhain. La bordure en brosse est parfaitement conservée. La lumière des tubes, très régulière, ne contient aucun cylindre granuleux.

Glomérules intacts.

M... Mort le 10^e jour.

Prélèvement des organes 30 minutes après le décès.

Foie. — Dislocation complète des travées hépatiques. Un grand nombre de cellules sont atteintes de cytolysse ou d'homogénéisation protoplasmique.

Dégénérescence graisseuse discrète. Les cellules demeurrées saines sont hyperplasiées pour la plupart. Présence de karyokinèses.

Reins. — La grande majorité des tubes contournés paraît sain.

Les cellules épithéliales d'aspect homogène ont conservé leur bordure en brosse, les bâtonnets de Heidenhain sont cependant peu visibles.

Dans quelques tubes, les cellules sont atteintes de lésions de cytolysse du 1^{er} degré. Lésions d'homogénéisation exceptionnelles. Pas de cylindres dans la lumière des tubes. Infiltration embryonnaire du tissu interstitiel.

S... Mort au 12^e jour.

Prélèvement des organes 3 heures après la mort.

Foie. — Dislocation des lobules hépatiques. Même aspect que précédemment.

Reins. — Bien que les prélèvements aient été tardivement

effectués, la grande majorité des cellules ne présente pas de lésions apparentes aux colorations ordinaires.

L'abrasion du pôle interne des cellules avec chute de la bordure en brosse ne s'observe que dans un petit nombre de tubes. Ces lésions sont d'ailleurs impossibles à interpréter et tiennent vraisemblablement en partie à l'autolyse cadavérique.

Infiltration interstitielle de la zone médullaire.

Nous pourrions ajouter les observations de G..., mort au 10^e jour, de S..., mort au 12^e jour. Chez ces deux sujets, la dislocation des travées hépatiques était complète. Malgré le retard apporté aux prélèvements, (5 heures-13 heures) un nombre élevé de tubes contournés présentaient encore un aspect normal, tout au moins aux colorations ordinaires.

Il y a donc dans ces cas non seulement prédominance des lésions hépatiques, mais atteinte presque exclusive du foie et nous n'avons pas eu connaissance d'observations où l'on ait constaté en même temps qu'une désorganisation hépatique complète, des altérations profondes de l'épithélium rénal.

2° — Prédominance des lésions rénales. Intégrité du parenchyme hépatique.

Le cas de D... est un exemple typique.

D... Mort au 12^e jour.

Prélèvement des organes 20 minutes après la mort.

Foie. — Sauf au pourtour des espaces porte où des amas cellulaires composés de 8 à 15 éléments, sont atteints

d'homogénéisation protoplasmique, le tissu hépatique paraît normal. Le nombre de cellules nécrosées à l'intérieur des lobules, ne dépasse pas 1 à 2 par champ microscopique. Hyperplasie très notable des éléments demeurés sains.

Reins. — Après fixation au Sauer, au Lindsay : cytolyse à peu près totale des cellules épithéliales des tubes contournés. La généralisation des lésions est telle qu'il est nécessaire de parcourir plusieurs préparations pour retrouver un tube contourné dont les cellules aient conservé un aspect normal.

Glomérules intacts.

Infiltration embryonnaire de la zone médullaire.

La comparaison entre l'état du foie et celui des reins est chez ce sujet particulièrement instructive. Cette observation d'ailleurs exceptionnelle, constitue un bel exemple de néphrite spirochétienne précoce.

3°. — Progression parallèle des lésions hépato-rénales.

Cette éventualité est la plus fréquente. Elle comprend tous les cas où sans entraîner la désorganisation hépatique, le processus dégénératif a frappé un nombre élevé d'éléments cellulaires; une fraction relativement importante des cellules des tubes contournés est en même temps cytolysée.

F... Mort au 8^e jour.

Prélèvement des organes 30 minutes après la mort.

Foie. — L'architecture du lobule est respectée, sauf en quelques points où apparaît une ébauche de dissociation de la travée. Les cellules nécrosées sont au nombre de 8 à 10 par

champ microscopique; petites, rétractées, elles possèdent un noyau pycnotique. Réaction hyperplasique des cellules saines. Surcharge graisseuse assez notable.

Reins. -- Lésions insulaires des tubes contournés : homogénéisation protoplasmique avec fusion des granulations ou cytolyse du 1^{er} et 2^e degré.

Quelques cylindres granuleux à l'intérieur des tubes.

Infiltration interstitielle très notable.

G... Mort au 13^e jour.

Foie. — Fragmentation des travées en quelques points.
Lésions cellulaires diffuses.

Surcharge graisseuse assez marquée.

Reins. — Lésions insulaires des tubes contournés : avec cytolyse cellulaire. Quelques cylindres granuleux dans les anses de Henle. Infiltration de la zone médullaire.

Il nous paraît inutile de prolonger l'énumération de ces observations qui, à quelques détails, près sont parfaitement comparables. Dans tous les cas, le foie et les reins étaient simultanément atteints; l'évolution parallèle des lésions justifiait ici le terme d'hépatonéphrite au point de vue anatomique.

B. — État respectif du foie et du rein chez les sujets qui succombent après le 15^e jour.

A l'inverse des faits précédents, l'état respectif du foie et des reins affecte un rapport à peu près invariable lorsque la mort survient à une période plus avancée de la maladie. *Dans tous les cas que nous avons suivis, les lésions hépatiques étaient discrètes; les reins pré-*

sentaient au contraire des altérations étendues de leur épithélium.

B... Mort au 17^e jour.

Organes prélevés 40 minutes après la mort.

Foie. — Architecture du lobule parfaitement conservée.

Lésions très discrètes. Au pourtour immédiat de la veine sus-hépatique, les cellules qui renferment de grosses granulations pigmentaires sont dégénérées. Dans le reste du lobule, le nombre de cellules nécrosées ne dépasse pas 3 à 5 éléments par champ microscopique.

Hyperplasie des cellules saines. Surcharge pigmentaire très notable. Pas de nécrose graisseuse.

Reins. — Glomérules sains.

La grande majorité des cellules des tubes contournés est atteinte d'homogénéisation protoplasmique.

Très nombreux cylindres granuleux à l'intérieur des tubes.

Nombreuses fibrilles conjonctives dans le tissu interstitiel.

C... Mort au 18^e jour.

Prélèvement des organes 1 heure après la mort.

Foie. — Lésions très discrètes. Les cellules nécrosées occupent le voisinage immédiat de la veine sus-hépatique. Quelques cellules à noyau pycnotique à l'intérieur du lobule,

Surcharge biliaire très notable.

Pas de dégénérescence graisseuse.

Reins. — Glomérules intacts.

Homogénéisation d'un grand nombre de cellules des tubes contournés. Début de sclérose à point de départ vasculaire. Nombreux cylindres dans la lumière des tubes.

B... Mort au 36^e jour.

Organes prélevés 3 heures après la mort.

Foie. — Structure des lobules normale. Quelques cellules

nécrosées dont le protoplasma est hyalin, vacuolaire et dont le noyau est rempli d'un suc acidophile.

Stase biliaire dans la région sus-hépatique.

Dégénérescence graisseuse très légère.

Reins. — Glomérules intacts.

Très nombreux cylindres granuleux à l'intérieur du tube.

Réaction conjonctive du stroma.

Ainsi, selon les cas, « *Spirochaeta ictero-hemorrhagiae* » répartit ses effets nocifs tantôt sur le foie, tantôt sur les reins, ailleurs sur ces deux organes simultanément. Les facteurs qui président à ces localisations nous échappent encore entièrement; il ne nous a pas semblé légitime d'incriminer une atteinte antérieure de l'un ou l'autre de ces deux organes qui en eut sensibilisé les éléments; aucun de nos malades n'accusait d'antécédents pathologiques qui aient pu justifier cette hypothèse.

Un seul rapport pour sa constance mérite d'être noté : l'intégrité relative du foie et l'étendue des lésions rénales chez les sujets qui succombent à une période avancée de l'affection; l'explication en paraît simple : les graves altérations hépatiques se constituent dès les premiers jours de l'infection, et entraînent la mort à très brève échéance; aussi ne sont-elles jamais observées à l'autopsie de malades chez qui l'évolution morbide avait dépassé le troisième septenaire. Ces sujets succombent aux progrès des lésions rénales dont la constitution plus lente autorise une survie de quelques jours.

★
★ ★

En précisant la symptomatologie de l'hépto-néphrite spirochétienne mortelle, nous avons indiqué l'évolution invariable de la maladie : son début fébrile, sa période d'état caractérisé par l'ictère qui augmente progressivement d'intensité, sa terminaison par l'anurie. La fixité du tableau morbide eut laissé supposer que l'importance respective des lésions du foie et des reins fut d'un cas à l'autre très comparable.

Nous venons de voir qu'il n'en est rien. Des sujets atteints d'ictère infectieux à Spirochètes, succombent après avoir présenté une série d'accidents morbides parfaitement analogues. Chez les uns on observe à l'autopsie une désorganisation hépatique complète qui contraste avec l'intégrité des reins; chez les autres, le foie ne présente que des lésions dégénératives, discrètes, associées à une cytolyse presque totale de toutes les cellules des tubes contournés; dans un-troisième cas, le foie et les reins sont atteints de lésions dégénératives diffuses. En comparant entre elles ces différentes observations, nous ne découvrons pourtant aucune particularité qui nous eut permis, du vivant du malade, de préjuger de l'état anatomique respectif de ces deux organes.

Il y a plus. L'autopsie de sujets qui succombèrent aux mêmes accidents, ne révèle parfois que des lésions légères en apparence du foie et des reins. Ces observations sont exceptionnelles, et nous n'en possédons que deux exemples à

H... Mort au 10^e jour.

Prélèvement des organes 6 heures après la mort.

Foie. — Intégrité des travées hépatiques.

Lésions cellulaires discrètes. Quelques cellules éparses (4 à 6 par champ microscopique) sont atrophiées et possèdent un noyau pycnotique.

Hyperplasie cellulaire.

Pas de dégénérescence graisseuse.

Reins. — Malgré le retard apporté aux prélèvements, la grande majorité des cellules des tubes contournés, ont conservé leur bordure en brosse; leur protoplasma est homogène, leur noyau parfaitement colorable.

Abrasion du pôle interne et cytolyse de quelques éléments cellulaires. Infiltration embryonnaire du tissu interstitiel.

Les autres organes nous ont paru sains.

Le deuxième cas est identique. Chez un sujet mort au 13^e jour, le foie et les reins ne présentaient que des lésions très légères en apparence; les autres organes ne purent être étudiés histologiquement, aucune particularité ne fut tout au moins notée à l'examen macroscopique.

On trouverait une confirmation de ces faits dans une série d'observations d'ictère infectieux mortel qui furent entièrement rapportées et dont l'origine spirochétienne semble indiscutable; celle de MM. Widal et Abrami en est un exemple. Le malade de MM. Widal et Abrami succombe au 7^e jour après avoir présenté l'évolution habituelle: ictère intense, oligurie, azotémie très élevée. Les coupes histologiques montrèrent que l'architecture des lobules hépatiques était intacte; un nombre relativement peu important de cellules avait subi la dégé-

nérescence vacuolaire; la réaction hyperplasique était très accusée. Quant à l'état des reins nous en transcrivons la description :

« A un fort grossissement, l'appareil glomérulo-tubulaire apparaît indemne. Les glomérules de Malpighi ont une structure complètement normale. Le revêtement épithélial de la capsule de Bowmann est presque partout demeuré intact. On ne note pas d'épaississement de l'assise conjonctivo-élastique ».

Et plus loin :

« Les tubes contournés n'offrent non plus aucune lésion apparente. Les altérations de cytolyse cadavérique sont à peine marquées par suite sans doute de la conservation parfaite du cadavre à l'appareil frigorifique. Dans presque tous les tubes, le revêtement épithélial est en place; les noyaux sont parfaitement colorables; le cytoplasma, granuleux dans la zone basale, présente encore dans beaucoup de tubuli sa bordure en brosse nettement reconnaissable ».

Dans son étude sur l'« insuffisance hépato-rénale aiguë », P. Merklen aboutit aux mêmes constatations. A l'autopsie de 4 malades, cet auteur observe l'intégrité macroscopique et microscopique du foie. Bien que l'examen des reins ait révélé d'indiscutables lésions de néphrite aiguë, leur état semblait encore ici insuffisant à justifier la succession des accidents morbides notés durant la vie. On ne saurait trouver, conclut P. Merklen, « de plus beaux exemples de discrimination entre la clinique et l'anatomie pathologique ».

Essayons de préciser sur quels points porte le désaccord, cette appréciation devant orienter toutes nos recherches de physio-pathologie.

A un même tableau clinique correspond, avons-nous vu, un état anatomique très variable du foie pouvant aller de l'intégrité presque entière à la désorganisation complète. Quel aspect traduit le plus fidèlement l'ensemble des troubles morbides observés durant la vie?

L'examen clinique des malades atteints de Spirochétose ictérogène montre que, durant toute l'évolution, les signes d'insuffisance hépatique restent discrets. Une simple comparaison entre cette affection, et l'ictère grave par atrophie jaune aiguë du foie qui reproduit à l'état type le tableau de l'insuffisance hépatique, en fournirait la meilleure démonstration. L'atrophie jaune aiguë du foie possède en effet une symptomatologie très différente : hémorragies très abondantes accompagnées d'un retard très marqué de la coagulation, troubles cérébraux, subictère très léger et qui tend rapidement à décroître; ajoutons l'hypoazoturie.

Dans l'hépto-néphrite spirochélienne, la jaunisse présente au contraire une intensité exceptionnelle et sa teinte s'accuse sans cesse. Cet éclat inusité de l'ictère, loin de mesurer le degré de l'insuffisance hépatique, manifeste, comme nous le montrerons plus loin, l'activité de la fonction biliaire. De même le taux de l'azotémie qui s'élève jusqu'à la mort, indique la conservation de la fonction uréopoiétique. Le seul signe d'insuffisance

hépatique que l'on puisse relever, réside dans l'apparition des hémorragies; encore ce symptôme est-il très infidèle; il manque dans la moitié des cas. Nous aurons d'ailleurs l'occasion d'indiquer plus loin que les hémorragies reconnaissent pour origine des facteurs multiples.

Si paradoxal que le fait puisse tout d'abord paraître, on ne saurait donc s'étonner que chez le plus grand nombre de malades l'autopsie ne révèle que des lésions partielles du foie, ou montre même leur absence presque totale. La concordance est complète dans ces observations entre les données cliniques et les résultats des examens anatomiques; une analyse rigoureuse des symptômes eut même conduit à cette conclusion.

Plus difficile au contraire semble l'interprétation des cas où malgré l'absence de signes d'insuffisance hépatique durant la vie, la désorganisation du foie est totale.

Remarquons pourtant que dans ce bouleversement architectural, qui vraisemblablement ne devance que de très peu la mort, les cellules restées saines s'hyperplasient et se multiplient très activement. Pour avoir subi la nécrose, un grand nombre de cellules n'en témoignent pas moins par les dimensions de leur noyau et de leur cytoplasme, de la phase d'hyperactivité qui précéda immédiatement leur dégénérescence. Aussi durant la courte évolution de la maladie, la déficience physiologique est-elle sans doute moins importante, que la gravité des lésions la laisserait au premier abord supposer.

Or, comme nous l'a prouvé l'étude de quatre cas d'atrophie jaune aiguë, au moment où se déroule le tableau

clinique de l'insuffisance hépatique, la presque totalité des cellules ont dégénéré et les très rares éléments demeurés sains ne sont le siège d'aucune réaction hyperplasique.

Une telle éventualité est inconnue au cours de l'infection spirochétienne où *le dénoûment fatal est précipité par l'anurie*, et c'est pourquoi dans les limites où elles restent placées et dans la *rapidité où elles s'organisent*, le tableau clinique est impuissant à nous renseigner sur l'importance des lésions hépatiques.

Un parallèle de même ordre, juxtaposant aux faits cliniques, les constatations anatomiques entraîne à l'égard des reins, une conclusion opposée. Durant la courte évolution de la maladie, les accidents urémiques dominent constamment la scène; dès le début, la diurèse est très diminuée; dans la majorité des cas, elle se suspend complètement en même temps que l'azotémie atteint un taux considérable. Cet ensemble de symptômes impliquerait a priori l'existence de lésions anatomiques graves; l'autopsie ne montre pourtant dans bien des cas que des altérations limitées de l'épithélium rénal; parfois même un nombre minime de cellules ont dégénéré.

On sait aujourd'hui que la plupart des maladies infectieuses aiguës peuvent entraîner des troubles du fonctionnement rénal en l'absence de lésions organiques histologiquement appréciables; l'azotémie si fréquente au cours des infections aiguës peut tenir en certains

cas à un simple trouble fonctionnel des reins. Les recherches de M. Achard et ses élèves ont montré comment s'opérait cette rétention, comment la diminution du pouvoir de concentration des reins, jointe à l'oligurie, déterminait l'élévation momentanée de l'urée sanguine.

Il n'est ici fait mention que d'une imperfection passagère du fonctionnement rénal, dont seules peuvent rendre compte des recherches de physio-pathologie. On conçoit dès lors que les lésions cellulaires très délicates qui les conditionnent, puissent échapper à nos méthodes actuelles d'investigation histologique. Du moment où l'insuffisance rénale devenue complète entraîne la mort dans l'anurie, au milieu d'accidents urémiques nettement caractérisés, l'existence de graves altérations épithéliales est aisément vérifiable.

La Spirochétose ictérigène offre ainsi un exemple unique. A l'encontre des autres infections aiguës, elle est susceptible d'entraîner un arrêt complet de la sécrétion urinaire, en l'absence de lésions notables ou même apparentes. La preuve physio-pathologique nous en sera d'ailleurs donnée plus loin par les observations de sujets qui, anuriques au début de l'ictère, guérissent et présentent quelques jours après la reprise de la diurèse, un coefficient uréo-sécrétoire normal.

Basée sur les seuls résultats des examens anatomiques l'hypothèse d'une *inhibition des cellules rénales* au cours de cette affection, a été pour la première fois émise par P. Merklen. « L'inhibition cellulaire d'éléments attaqués par des agents d'une virulence élevée

explique seule, écrit cet auteur, le néant des recherches nécropsiques ».

L'explication proposée par P. Merklen eut été satisfaisante si l'autopsie de tous les malades qui succombèrent au début de l'ictère, révélait l'intégrité des reins. On serait alors autorisé à incriminer la violence de l'intoxication, entraînant la mort à trop brève échéance pour que les lésions anatomiques puissent se caractériser. Nous avons vu au contraire que chez des sujets morts au même stade de la maladie, il est possible d'observer la cytolysé à peu près complète du syncytium des tubes urinifères. Pourquoi dès lors incriminer à l'égard des reins une virulence spéciale des Spirochètes, précisément dans les cas où ces lésions font défaut? Ne savons-nous pas d'ailleurs que nombre de malades chez lesquels le fonctionnement des reins est momentanément suspendu, sont susceptibles néanmoins de guérir?

Certains auteurs ont voulu rapporter l'arrêt de la diurèse à l'action inhibitrice qu'exerceraient les pigments et les sels biliaires sur le tissu rénal. Nous ferons remarquer pourtant que si les éléments de la bile, les sels biliaires en particulier, sont susceptibles, comme l'ont bien établi les travaux de Gouget (1) de déterminer les lésions les plus variées de l'épithélium des tubes urinifères, leur action inhibitrice n'est rien moins que démontrée expérimentalement. Chronologiquement, l'anurie n'est pas chez les spirochètosiques exactement

(1) Gouget. *De l'influence des maladies du foie sur l'état des reins* Thèse Paris, 1895.

superposable à l'apparition de l'ictère; bien avant que ne s'affirme la jaunisse, les malades présentent une diminution extrêmement marquée de la diurèse. Ajoutons enfin qu'il n'existe souvent aucun parallélisme entre l'intensité de la jaunisse ou l'importance de la cholalurie et l'abaissement du taux des urines.

En précisant les différentes modalités de l'hépatonéphrite, nous avons vu que chez quelques malades, l'importance des lésions rénales suffisait amplement à justifier l'anurie; ces cas doivent donc être écartés. Dans une deuxième série d'observations, le foie et les reins étaient simultanément atteints; ni la gravité ni l'étendue des lésions des tubes urinifères n'eussent laissé cependant supposer que l'activité de ces éléments fut, durant les heures qui précédèrent l'issue fatale, complètement abolie. Un troisième groupe de faits de beaucoup le plus remarquable, concerne les observations de malades morts anuriques dont l'autopsie démontre l'intégrité presque absolue de l'appareil glomérulo-tubulaire. Or, précisément dans ces cas, par le jeu des variations entre l'état anatomique du foie et celui des reins que nous avons exposé plus haut, les lésions hépatiques avaient abouti à la désorganisation complète des lobules.

L'inhibition des reins est ainsi dans l'immense majorité des cas d'autant plus évidente que l'atteinte du foie est profonde. Ce rapprochement est-il fortuit? Peut-on admettre au contraire que les produits de l'autolyse cel-

lulaire hépatique agissent sur la sécrétion rénale et parviennent à l'entraver? Qu'une telle influence soit expérimentalement démontrée, on comprendra la fréquence de l'oligurie ou de l'anurie au cours de l'hépatonéphrite spirochétienne dont l'agent infectieux atteint gravement la cellule hépatique.

C'est à M. Roger (1) que nous devons de connaître la réalité de cette action. Etudiant l'influence qu'exercent les extraits d'organes et les autolysats sur les sécrétions, cet auteur constate que les extraits autolytiques du foie diminuent la sécrétion urinaire dans des proportions notables. Dans une de ses expériences, l'injection à l'animal d'un extrait d'autolysat hépatique préparé à froid et correspondant à 6 gr. 1 de tissu, abaisse la diurèse au point que la quantité d'urine éliminée durant les vingt-quatre premières heures n'excède pas 25 centimètres cubes. Le rétablissement de la sécrétion urinaire est difficile et ne s'opère que vers le 4^e jour.

Les conditions expérimentales dans lesquelles s'est placé M. Roger sont largement remplies au cours de la Spirochétose, lorsque les lésions hépatiques aboutissent à la dislocation de la travée. Le nombre des cellules cytolyisées est alors si élevé qu'il devient même impossible de ne pas tenir compte de l'action des produits autolytiques mis en liberté sur la sécrétion urinaire. On nous objectera que l'inhibition ainsi produite ne porte que sur les éliminations aqueuses. Sans doute, mais ne sait-on pas au point de vue physio-pathologique, le

(1) H. Roger. Action des extraits d'organes et des autolysats. (*Presse Médicale*, 21 Nov. 1918).

trouble qu'apporte l'oligurie dans le fonctionnement rénal. Il suffira désormais d'une légère lésion organique pour que l'excrétion urinaire soit complètement viciée. L'insuffisance rénale sera réalisée avec toutes ses conséquences sans que, dans l'état actuel des techniques histologiques, l'examen des coupes ne puisse la justifier.

L'étude de la Spirochétose ictérique montre le retentissement que peuvent avoir les lésions du foie sur l'état fonctionnel des reins ; nul exemple, peut-être, n'illustre mieux les relations pathologiques étroites qui unissent ces deux organes.

Ce serait pourtant trop schématiser que de n'attribuer l'anurie des malades atteints d'ictère grave spirochétien, qu'à la seule action des produits autolytiques du foie sur l'épithélium rénal. Comme nous l'indiquerons dans le chapitre suivant, le Spirochète provoque durant les premiers jours de l'infection une désintégration considérable des tissus, à en juger par l'hyperazoturie très élevée que présentent tous les malades. Il est possible que certains produits de dédoublement mis en liberté et insuffisamment transformés modifient l'activité sécrétoire de l'épithélium rénal et que leur action inhibitrice vienne encore accroître dans les formes graves de l'infection, celle que détermine l'autolyse hépatique.

*
* *

Par le rapprochement anatomo-clinique précédent on voit, en résumé, combien paraissent décevantes les constatations faites à l'autopsie de sujets morts d'ictère à Spirochètes. Le tableau clinique, immuable, ne per-

met, de ce fait, ni de préjuger de l'atteinte respective du foie ou des reins ni même d'en soupçonner l'importance.

À l'égard du foie la contradiction n'est qu'apparente; les signes cliniques d'insuffisance hépatique sont en effet habituellement très discrets et les lésions hépatiques si étendues soient-elles, associées à un processus hyperplasique réparateur.

L'opposition est au contraire formelle vis-à-vis des reins : alors que le plus grand nombre de sujets meurent anuriques, l'autopsie, à quelques exceptions près, ne révèle que des altérations parcellaires de l'épithélium rénal insuffisantes à justifier l'évolution. L'activité sécrétoire des reins peut même être complètement suspendue en l'absence de lésions histologiquement appréciables.

Nous verrons plus loin par quelles recherches il est possible, du vivant du malade, d'apprécier si l'insuffisance rénale est liée à des altérations organiques graves ou si elle est due à l'inhibition cellulaire. La clinique, comme il était aisé à prévoir, se joue de ces distinctions et les confond dans une symptomatologie identique. Considérée sous ce point de vue, la discordance entre les examens cliniques et les constatations anatomiques est peut-être moins profonde qu'un premier examen ne l'eut fait indûment supposer.

CHAPITRE VII

L'HYPERHÉPATIE AU COURS DE LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRIGÈNE

Il n'est guère de problème physio-pathologique plus complexe et plus malaisé à dissocier que celui de l'hépatonéphrite spirochétienne. A chercher à établir dans chaque cas l'importance respective de l'atteinte du foie et des reins on se heurte à des difficultés souvent insurmontables. Comment en effet apprécier l'état des fonctions hépatiques chez un sujet dont l'excrétion rénale est viciée ou presque totalement suspendue? Quelle valeur attribuer dans ces mêmes conditions aux épreuves d'éliminations provoquées, aux modifications des rapports urologiques, et laquelle des deux lésions rénale ou hépatique doit-elle être tenue responsable des troubles que ces recherches mettent en évidence?

Renversons le problème. Le dosage de l'urée sanguine, pour peu que la maladie offre un certain caractère de gravité, révèle une azotémie notable. Il serait toutefois illusoire de prétendre apprécier sur ses variations l'état de la perméabilité rénale. L'élévation du taux de l'urée sanguine implique sans conteste un trouble du fonc-

tionnement des reins, mais ses oscillations peuvent dépendre de l'importance de la désassimilation tissulaire et du degré d'activité des cellules hépatiques. Que celles-ci parviennent à transformer en urée la totalité des déchets azotés livrés à la circulation, l'azotémie subira, de ce fait, une brusque ascension. Cette élévation que l'on eut été tenté au premier abord d'attribuer à une imperfection de plus en plus grande du filtre rénal peut n'indiquer que la suractivité fonctionnelle du foie.

Supposons au contraire que les lésions hépatiques s'aggravent et que la fonction uréo poétique soit gravement compromise, le taux de l'urée sanguine ne subira aucune augmentation ou même tendra à décroître. La diminution de l'azotémie, qui semblerait indiquer une régression des lésions rénales, manifeste dans le cas présent, la déficience physiologique du foie.

A l'exception du dosage de l'azote résiduel proposé par MM. Chauffard et Brodin et que des difficultés d'ordre technique nous ont empêché de pratiquer, toutes les méthodes d'exploration étaient donc incapables de nous éclairer sur l'état des fonctions hépatiques dans les formes graves de la Spirochélose. Les résultats qu'elles fournissent demandent à être interprétés puisqu'ils sont soumis à l'action de deux facteurs dont nous ignorons les variations.

Aussi étions-nous amené à restreindre nos investigations aux seules observations de malades qui ne présentèrent que des troubles très légers et momentanés du fonctionnement rénal. Ces cas, à une exception près,

que nous détaillerons plus loin se terminèrent tous par la guérison et l'étude suivante doit être ainsi comprise.

Notre but n'est nullement d'ailleurs de préciser le degré d'imperfection des fonctions hépatiques durant l'infection spirochétienne; il tend vers un point bien défini touchant au mécanisme physio-pathologique de l'hépatonéphrite. L'examen des coupes montre qu'au cours de la Spirochétose les cellules hépatiques s'hyperplasient et se multiplient en grand nombre. Nous avons considéré que l'aspect morphologique de ces éléments traduisait leur suractivité, grâce à laquelle se trouvait éventuellement réalisée une suppléance fonctionnelle efficace. Ce sont ces manifestations de l'hyperhépatie que nous nous proposons actuellement de rechercher.

*
* *

Un des symptômes les plus caractéristiques de l'ictère grave spirochétien réside dans l'intensité extrême de la jaunisse que présentent les malades; très rapidement l'ictère prend un éclat exceptionnel et la coloration des téguments ne cesse ensuite de s'accroître jusqu'à la mort. Chez le seul de nos sujets pris comme type où le dosage des pigments biliaires dans le sang put être pratiqué, le chiffre trouvé par M. Chabrol dans le Laboratoire du Professeur Gilbert atteignait 1/800^e. MM. Gilbert et Herrscher (1) ont, il y a quelques années,

(1) Gilbert et Herrscher. Sur la cholémie et la polycholie de l'ictère grave (Société de Biologie, 7 Juin 1907).

rapporté une observation analogue d'ictère grave où la proportion de pigments biliaires contenus dans le sérum était de 1/900^e, chiffre qui, pour ces auteurs, représente le degré extrême de la cholémie physiologique.

Il est bien évident que cet éclat inusité de l'ictère qui différencie l'hépto-néphrite spirochétienne de l'ictère grave par atrophie jaune aiguë, tient en partie et dans une mesure impossible à déterminer à la suspension de la diurèse. Les pigments biliaires dont l'élimination par l'urine est à peu près nulle ne cessent de s'accumuler dans l'intimité des tissus. On ne pourrait donc se baser sur ces seuls faits pour conclure à l'hypersécrétion biliaire au cours de la Spirochétose ; tout au plus, permettent-ils d'affirmer que même dans les formes mortelles de l'affection l'élaboration des pigments se poursuit jusqu'à la période terminale.

Il était donc nécessaire de ne tenir compte que des observations où l'intensité de la jaunisse ne put être rapportée à une gêne de l'élimination pigmentaire. Le cas suivant en est exempt :

G..., 35 ans.

Début de la maladie le 28 Juillet. Le sujet est pris brusquement de frissons, d'une sensation de courbature. L'ictère apparaît le 2 Août.

A son entrée dans le service, 3 Août, la jaunisse est très accusée. Etat général excellent. Langue bonne. Température à 39°. Pouls à 110. Tension artérielle (Pachon) 13-7. Quelques épistaxis.

Le foie ne paraît pas augmenté de volume. Rate normale. Cœur et poumon normaux.

4 Août. — Même état. Ictère intense. Le sujet a émis

depuis la veille 2 litres d'urine de coloration très foncée.

Du 5 au 7 Août. — La température oscille entre 39° et 38°. Etat général excellent. Diurèse très abondante; la quantité d'urine émise par nyctémère atteint 2 litres 1/2, puis 3 litres. Leur *teinte est noire*; leur teneur en pigments biliaires anormalement élevée. La réaction de Hay pratiquée sur les urines est négative.

L'ictère a cependant augmenté depuis l'entrée du malade et son intensité est extrême; les téguments ont une teinte jaune d'or éclatante.

Selles *colorées*.

8 Août. — *Vomissements bilieux*. Selles diarrhéiques normalement colorées malgré le régime lacté. Le taux des urines atteint 3 litres; leur teinte est noire opaque; réaction de Hay négative. L'intensité de l'ictère est toujours aussi marquée.

9 Août. — L'état général a très notablement décliné. Depuis 2 jours, l'amaigrissement fait de rapides progrès; les traits sont tirés. Malgré l'importance de la diurèse et l'absence d'azotémie, le sujet est abattu, somnolent et répond péniblement aux questions. Pouls petit et dépressible.

Dans la journée, l'état de torpeur s'accuse; la température atteint le soir 39°.

Même intensité de l'ictère.

Le malade succombe le 10.

Ainsi, chez ce sujet, nous avons assisté à une accentuation progressive de l'ictère qui, dans les derniers jours prit une exceptionnelle intensité; la coloration des téguments acquit un éclat dont l'ictère par rétention n'offre aucun exemple comparable.

A en juger par la teinte noire des urines et le taux très élevé de la diurèse, les reins éliminaient une quantité considérable de pigments biliaires; si importante

qu'elle fut, cette excrétion était encore insuffisante à débarrasser l'organisme des pigments biliaires produits dans le même temps.

La bile déversée dans la circulation ne représentait pourtant que l'excès de la sécrétion cellulaire ; durant toute l'évolution, les matières restèrent en effet colorées ; à plusieurs reprises, le malade présenta même des vomissements verdâtres. L'autopsie montra d'ailleurs que la vésicule renfermait de la bile en abondance.

Comme on le voit par cet exemple, l'hypergenèse pigmentaire peut atteindre un tel degré que les reins, malgré leur intégrité, deviennent incapables d'interdire l'accumulation progressive de la bile dans les tissus. Il existe ainsi entre l'urée et les pigments biliaires une dissociation complète dans leur mode d'élimination rénale intéressante à noter.

Disons en effet dès maintenant, que ce sujet présenta, durant la courte évolution de sa maladie, une azoturie considérable ; en quatre jours, la quantité d'urée éliminée par l'urine atteignait 219 grammes. Malgré l'importance de l'azoturie, le taux de l'azotémie demeurait normal (0 gr. 47 par litre). Les reins assuraient donc dans le même moment l'excrétion immédiate de l'urée formée en excès, et cette constatation confirme leur intégrité.

Nous avons tenu à rapporter cette observation d'ictère infectieux à spirochètes dont l'évolution, si rapidement fatale, malgré le maintien de la diurèse, représente une exception. Les résultats de l'autopsie offrent peu d'intérêt : les reins paraissaient sains ; toutes les cellules des tubes contournés étaient bourrées de granulations

pigmentaires et manifestaient ainsi leur activité. Quant au foie, les lésions qu'il présentait se limitaient strictement au voisinage immédiat des veines sus-hépatiques. Par ailleurs, l'état des autres organes ne justifiait pas davantage l'issue fatale.

Il est dès lors permis de se demander si chez ce sujet dont les tissus subissaient une si importante désassimilation, le dénouement n'a pas été précipité par une véritable intoxication biliaire. Les travaux de Bouchard ont montré expérimentalement l'action toxique de la bile; en injection intra-veineuse, la bile de bœuf diluée au tiers tue le lapin à la dose de 4 à 6 centigrammes; l'action de la bilirubine est encore plus nette, puisque, à la dose de 0 gr. 05 par kilogramme, elle amène la mort de ce même animal. Cette nocivité est suffisamment établie par l'expérimentation pour que chez notre malade, l'hypothèse d'une intoxication biliaire paraisse vraisemblable.

Nous pourrions mentionner un grand nombre d'autres observations d'ictère à rechute, où, sans attendre le même degré, l'ictère présenta un éclat extrêmement vif, hors de proportion avec celui qu'engendre l'obstruction cholédocienne. Chez tous ces malades, il n'existait pourtant aucune entrave à l'élimination pigmentaire.

Notons d'ailleurs que, malgré l'intensité de la jaunisse, la sécrétion biliaire n'est pas habituellement complètement déviée. D'une étude en série faite par MM. Garnier et Magnenand (1), il résulte qu'au cours de l'ictère

(1) M. Garnier et L. Magnenand. L'élimination par les fèces des pigments

à rechute, les matières, sauf pendant les deux premiers jours, renferment de la stérobiline et du stérobilino-gène en quantité encore assez notable; elles ont une teinte gris jaunâtre ou gris argenté. MM. Wilmaers et Renaux (1) estiment même que la décoloration des fèces est exceptionnelle au cours de la Spirochétose.

*
**

Chez tous les sujets dont la jaunisse est extrêmement accusée, on observe une dissociation entre la quantité de pigments et la quantité de sels biliaires contenus dans l'urine.

Dans les formes habituelles de la maladie où l'ictère n'atteint qu'une moyenne intensité, la dissociation, comme nous l'avons établi avec M. M. Garnier (2), s'opère seulement entre le 15^e et le 20^e jour; elle survient au moment où les matières ont retrouvé leur coloration normale et où la bile reprend son cours habituel. Les sels biliaires très diffusibles disparaissent alors immédiatement de la circulation, les pigments fixés dans la peau et les tissus ne sont au contraire complètement éliminés par les reins qu'en un temps plus ou moins long.

Lorsque l'ictère prend une exceptionnelle intensité, la dissociation pigmento-cholalique se constate au contraire dès les premiers jours. Alors que les urines

biliaires et de leurs dérivés au cours de l'ictère infectieux (*Soc. de Biologie*, LXXIX, 378-381, 1916).

(1) Wilmaers et E. Renaux Quarante-sept cas de Spirochétose ictéro-hémorragique. Etude clinique et notes de laboratoire. *Archives médicales belges*, LXXI, 38, 1917.

(2) M. Garnier et J. Reilly. Influence de la cholalémie sur l'évolution de la Spirochétose ictérigène (*Société Médicale des Hôpitaux*, p. 1163-1167, 1917).

possèdent une teinte noire, la réaction de Hay est très faiblement positive; projetée à leur surface, la fleur de soufre s'étale à peine. Les sujets, malgré l'intensité de la jaunisse, ne se plaignent d'ailleurs d'aucun prurit.

L'absence à peu près complète ou même totale des sels biliaires de l'urine tient selon nous à la déperdition très rapide de l'organisme en éléments constitutifs de ces corps. Alors qu'à l'état normal, les sels biliaires dédoublés en glycocolle et taurine d'une part, acide cholalique d'autre part, sont résorbés au niveau de l'intestin grêle pour la plus grande partie et ramenés au foie par la circulation entéro-hépatique, chez les ictériques ces mêmes éléments lancés dans la circulation générale sont totalement éliminés par les reins. On conçoit dès lors que si l'alimentation vient à être nulle par suite de la fréquence des vomissements, la quantité de matériaux dont dispose l'organisme pour élaborer les sels biliaires soit vite épuisée. Les cellules hépatiques forment au contraire une quantité considérable de pigments biliaires aux dépens des globules rouges désintégrés.

Dès Novembre 1916, E. Renaux (1) signalait la fréquence de l'anémie chez les sujets convalescents d'ictère à Spirochètes. Pratiquant au même moment des numérations globulaires, nous constatons bientôt l'importance de la déglobulisation. Chez les malades qui présentent un ictère intense, le nombre des hématies s'abaisse souvent dès les premiers jours de l'aff-

(1) Ernest Renaux. Note sur la spirochètose ictéro-hémorragique (Société de Biologie, 4 Nov. 1916).

fection au-dessous de 4.000.000; l'anémie s'affirme cliniquement à la convalescence, au moment où la jaunisse décroît; elle fait par contre défaut dans les formes anictériques de la maladie.

A cette même date, MM. Martin et Pettit (1) montraient que chez le cobaye inoculé, il est constant d'observer des réactions macrophagiques des ganglions lymphatiques et à moindre degré de la moelle osseuse et de la rate. Comme nous l'avons indiqué dans une série de mémoires (2), les réactions macrophagiques, ordinairement absentes chez l'homme au niveau des ganglions, sont au contraire fréquentes dans la rate et surtout la moelle osseuse. Elles apparaissent à la période de septicémie qui précède l'ictère et semblent conditionnées par le parasite lui-même. Nous avons pu en effet sur des fragments de moelle imprégnés à l'argent déceler la présence de nombreux Spirochètes.

La déviation de l'activité fonctionnelle de la moelle osseuse et de la rate ne doit pas être seule tenue responsable de la déglobulisation : les hématies peuvent être en effet directement atteintes comme le témoignent les modifications de la résistance globulaire. Toujours diminuée vis-à-vis de la saponine au début de l'ictère, la résistance globulaire subit fréquemment un fléchissement très marqué vis-à-vis de l'eau salée durant la

(1) L. Martin et A. Pettit. Réaction hémato-phagique dans les ganglions lymphatiques du cobaye au cours de la spirochètose ictéro-hémorragique (Société de Biologie, 4 Nov. 1916).

(2) M. Garnier et J. Reilly. Les réactions sanguines au cours de la spirochètose ictérigène. *Archives de Médecine Expérimentale*, XXVIII, 609-624, 1917 et XXVIII, 76-95, 1918.

— Les organes hémolymphatiques au cours de la Spirochètose ictérigène. *Archives de Médecine Expérimentale*, XXVIII, 155-176, 1918.

recrudescence fébrile dès que les sels biliaires disparaissent de la circulation.

Grâce à la destruction des globules rouges que prouvent à la fois la teinte anémique des malades, au moment de leur convalescence, les résultats de la numération globulaire, les modifications de résistance des hématies, les réactions hématophagiques de la moelle osseuse, une quantité considérable d'hémoglobine se trouve mise en liberté au début de l'ictère ou même avant son apparition. Transformée par le foie en pigments, elle vient accroître la sécrétion biliaire.

L'ictère polycholique spirochétien dont l'observation précédente est un type achevé, reconnaît donc une double origine : il relève à la fois d'un trouble d'excrétion hépatique et d'une atteinte des hématies. Garant de la suractivité fonctionnelle du foie, son intensité indique l'importance des phénomènes d'hémolyse que provoque l'infection spirochétienne à son début (1).

L'étude de la Spirochétose montre ainsi une fois de plus combien il serait artificiel d'établir une scission tranchée entre les ictères hépatiques et les ictères d'origine hémolytique.

(1) Depuis la rédaction de ce chapitre, nous avons eu connaissance du travail de MM. Martin et A. Pettit, dont nous tenons à reproduire les lignes suivantes : « Des notions classiques, il résulte que la bile dérive en partie des produits de régression de l'hémoglobine. Or une des réactions les plus précoces, qu'on observe au cours de la Spirochétose, consiste dans la diminution de nombre des hématies; d'autre part, l'organisme ne tarde pas à être le siège de processus hématophagiques extrêmement actifs au niveau des ganglions lymphatiques et aussi à un degré moindre, dans plusieurs autres tissus, notamment dans le foie, dans la rate et dans le poumon. On est de la sorte amené à se demander si la macrophagie des hématies, dont on peut rechercher l'origine dans des perturbations du milieu hématolymphatique, n'est pas en rapport direct avec l'hypersecrétion biliaire qui engendre l'ictère (*Spirochétose ictéro-hémorragique*, Paris, 1919, page 128-129).

*
**

A l'appui des observations cliniques, certains faits expérimentaux permettent de reconnaître que la sécrétion biliaire est augmentée au cours de la Spirochétose.

Comme l'avaient établi les travaux de Charcot et Gombault (1), puis de Ribadeau-Dumas et Lecène (2) et comme de multiples expériences nous l'ont confirmé, le cobaye après la ligature du cholédoque ne présente pas d'ictère. Dès le lendemain de l'intervention, les urines renferment du pigment et des sels biliaires en abondance; ni les conjonctives, ni les autres muqueuses ne sont colorées. Le rein parvient à éliminer au fur et à mesure de son déversement dans le sang, toute la bile sécrétée par le foie à la suite de cette intervention.

Si à ce même animal, on injecte une substance capable de léser brutalement les reins et de suspendre très rapidement l'élimination urinaire, la jaunisse fait encore défaut. Dans nos expériences, nous injectons sous la peau des cobayes dont la ligature double du cholédoque avait été pratiquée quatre jours auparavant 1 milligramme de sublimé. Au moment où survenait la mort, soit 24 à 36 heures après l'injection, les conjonctives avaient conservé leur teinte normale. Bien que l'excrétion biliaire fut entravée, la quantité de pigments retenus dans les tissus durant cette période était encore insuffisante à engendrer l'ictère.

(1) Charcot et Gombault. Notes sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque. *Archives de Physiologie*, 1876, 2^e série T. III.

(2) Ribadeau-Dumas et Lecène. Note sur l'état du foie et de la rate après ligature du cholédoque chez le cobaye. *Archives de Méd. Exp. et d'Anat. Path.*, 1904, t. XVI, 1^{re} série.

Vient-on chez le cobaye dont le cholédoque a été lié à injecter immédiatement après l'opération, une culture de spirochètes, la durée d'incubation de la maladie se trouve raccourcie; elle dure en moyenne 4 jours. L'animal meurt le lendemain en présentant un ictère intense.

L'apparition de la jaunisse chez le cobaye tient-elle à ce que le spirochète en troublant le fonctionnement hépatique et en provoquant la déviation du courant biliaire, lèse en même temps les reins et entrave l'élimination des pigments? En aucun cas. L'expérience précédente, qui reproduit ces conditions et dans les mêmes délais, montre qu'elles sont incapables à elles seules de déterminer l'ictère. Ajoutons d'ailleurs qu'à l'autopsie des cobayes morts de Spirochétose ictéro-hémorragique, la vessie contient souvent une urine très riche en pigments biliaires. On ne peut donc rapporter l'accumulation de la bile dans les tissus qu'à un excès de production; et cette constatation intéressante au point de vue de la physio-pathologie expérimentale de l'ictère, précise le trouble apporté par le spirochète aux fonctions hépatiques. Les preuves expérimentales et cliniques s'accumulent ainsi pour démontrer, selon l'expression de M. Gilbert, l'hyperhépatie que suscite l'infection spirochétienne. Un autre symptôme vient encore en souligner l'importance.

*
* *

C'est à M. Chauffard (1) que revient le mérite d'avoir le premier reconnu un des signes cardinaux de la Spirochétose : l'hyperazoturie. Aucun doute ne saurait en effet s'élever aujourd'hui sur l'étiologie de ce cas d'ictère infectieux, resté classique, où la quantité d'urée éliminée par l'urine avait atteint 367 grammes en 4 jours.

De telles constatations demeuraient rares car la maladie, à en juger par le nombre infime de cas recueillis en dehors de la zone des armées, est exceptionnelle en temps de paix. On retrouverait pourtant ce symptôme dans les observations d'« ictère avec syndrome méningé » publiées par MM. Guillaïn et Charles Richet fils (2), ainsi que dans la relation de MM. Bruhl et Moreau (3) d'un cas « d'ictère grave, mortel avec azoturie, et azotémie et absence presque totale de lésions hépatiques ». Tous ces faits eussent paru disparates, si la notion étiologique n'était venue établir leur parenté et montrer qu'au contraire la Spirochétose, si variable dans ses aspects cliniques, restait immuable dans sa physiopathologie.

Il faut en arriver à l'important mémoire de MM. P. Merklen et Ch. Lioust (4) pour apprécier la fréquence

(1) Chauffard. Recherches de physiologie pathologique dans un cas d'ictère infectieux (*Semaine Médicale*, 11 Avril 1900).

(2) L. Guillaïn et Ch. Richet fils. Etude sur une maladie infectieuse caractérisée par de l'ictère et un syndrome méningé (*Société Médicale des Hôpitaux*, LIX, 289-299, 1918).

(3) Bruhl. et Moreau. *Loc. cit.*

(4) P. Merklen et Ch. Lioust. L'azotémie dans les ictères infectieux (*Soc. Méd. des hôpitaux*, 24 Nov. 1916).

— L'azotémie dans les ictères infectieux bénins (*Paris Médical*, 3 Mars 1917).

de l'azoturie au cours de l'ictère à Spirochètes.

La lecture de ce travail nous apprend en effet qu'à la condition d'être recherchée au début de la maladie, ce symptôme est constant dans l'ictère infectieux fébrile. Or, des recherches que nous poursuivions au même moment, il résulte que dans 99 p. 100 des cas, l'ictère infectieux fébrile observé aux armées était d'origine spirochétienne.

C'est vraisemblablement à la Spirochétose que doivent être également rattachés la grande majorité des cas d'ictère avec azoturie récemment rapportés par Ameuille (1).

Pratiquant chez nos malades le dosage de l'urée urinaire, nous devons d'ailleurs bientôt aboutir à des conclusions identiques; chez tous, nous avons constaté l'hyperazoturie. Ce symptôme existe même dans les formes les plus dégradées de la maladie où l'ictère et les signes généraux sont parallèlement atténués.

Voici quelques exemples que nous avons à dessein résumés :

G... Début le 28 Septembre. Ictère le 4 Octobre.

A son entrée dans le service (6 Octobre), le malade est légèrement abattu.

Nausées et vomissements. Quelques épistaxis. Ictère intense.

Le foie est augmenté de volume; son bord inférieur dépasse le rebord costal de 2 travers de doigt.

L'évolution de la maladie suit son cours habituel. Le sujet part en convalescence le 10 Novembre.

(1) Ameuille. Azotémie et azoturie dans les ictères infectieux (*Presse Médicale*, 10 Avril 1919).

Durant son séjour dans le service, les variations de l'urée urinaire ont été les suivantes :

Jour de la maladie.	Volume des urines. en centimètres cubes.	Quantité totale d'urée par 24 heures. en grammes.
11 ^e	2.350	22.25
13 ^e	2.700	35.50
14 ^e	2.700	54
16 ^e	3.000	81
18 ^e	2.250	42.24
22 ^e	2.200	40.70
26 ^e	2.500	25

C... Ictère à Spirochètes. Type clinique d'ictère à rechute.
Guérison.

Jour de la maladie.	Volume des urines. en centimètres cubes.	Quantité totale d'urée par 24 heures. en grammes.
10 ^e	3.500	97.61
11 ^e	3.200	50.52
12 ^e	4.800	56.06
13 ^e	3.500	43.61
14 ^e	3.350	33.85
15 ^e	2.200	26.52
16 ^e	2.250	37.51

G... (L'observation de ce malade figure page 156).

Jour de la maladie.	Volume des urines. en centimètres cubes.	Quantité totale d'urée par 24 heures. en grammes.
9 ^e	3.000	75
10 ^e	3.250	65.14
11 ^e	2.800	44.94
12 ^e	3.100	34.62

A... Ictère à Spirochètes. Type clinique d'ictère à recrudes-
cence fébrile. Guérison.

Jour de la maladie.	Volume des urines. en centimètres cubes.	Quantité totale d'urée par 24 heures. en grammes.
10 ^e	1.300	15.60
11 ^e	2.750	30.19
12 ^e	2.250	32.73
14 ^e	3.250	64.15
18 ^e	3.250	62.88
21 ^e	2.650	36.83
28 ^e	3.200	26.75

Pl... Ictère à Spirochètes. Terminaison par la mort. (L'observation de ce malade est résumée page 220).

Jour de la maladie.	Volume des urines. en centimètres cubes.	Quantité totale d'urée par 24 heures. en grammes.
13 ^e	3.000	60.39
15 ^e	2.500	50.34
16 ^e	3.000	57.66
20 ^e	2.700	49.78
23 ^e	1.780	31.20

Toutes ces observations qu'il nous paraît inutile de multiplier concernant des malades soumis à la diète lactée. Dans le plus grand nombre des cas, le sujet par suite de la fréquence des vomissements, n'absorbait même, durant les premiers jours de l'affection, qu'une quantité infime de lait; les boissons aqueuses étaient seules tolérées. Si l'on vient à totaliser chez ces malades la quantité d'urée éliminée depuis le début de l'ictère et si on compare le chiffre trouvé à la quantité d'azote apporté par l'alimentation, on observe une disproportion considérable. Il y a donc, au cours de la Spirochètose, et le fait se vérifie dans chaque cas, un trouble profond de l'uréogénèse.

A en juger par les observations précédentes, le

moment de la maladie où survient ce trouble est très variable. Ce n'est là qu'une apparence due à ce que chez la grande majorité des sujets l'atteinte concomitante des reins vient modifier l'excrétion de l'urée et retarder son élimination. Pour apprécier les variations journalières de l'uréopoièse, seules méritent d'être retenues les observations de malades qui ne présentèrent au début de l'ictère aucun trouble du fonctionnement rénal. Les cas en sont très rares; le suivant peut pourtant servir d'exemple :

G... Ictère à Spirochètes, type clinique d'ictère à recrudescence fébrile irrégulière.

Jour de l'ictère	Volume des urines. en centimètres cubes.	Concentration uréique. en grammes.	Quantité totale d'urée éliminée en 24 heures. en grammes.
2 ^e	2.400	32.46	77.90
3 ^e	1.750	32.36	56.63
4 ^e	»	»	»
5 ^e	2.800	17.89	50.09
6 ^e	2.200	16.84	37.05
7 ^e	3.000	10.26	30.78
8 ^e	3.400	9.73	33.08
9 ^e	2.500	12.98	32.45
10 ^e	3.100	13.42	41.60
11 ^e	2.300	14.47	33.28
12 ^e	3.200	11.05	35.36
13 ^e	1.600	16.84	26.94
14 ^e	1.400	25.45	35.63
15 ^e	1.400	25.71	35.99
16 ^e	1.500	19.48	29.22
17 ^e	2.400	11.65	26.52
18 ^e	2.000	8.42	16.84

L'hyperproduction d'urée est donc très précoce; elle peut être mise en évidence, à la condition que n'inter-

viennent aucun altération de la perméabilité rénale dès les premiers jours de l'ictère. Parfois même l'azoturie précède l'apparition de la jaunisse comme il en est fait mention dans un cas dû à Ameuille et comme l'eussent donné d'ailleurs à prévoir les observations d'azotémie pré-ictérique.

Chez les sujets dont le fonctionnement rénal n'est pas compromis (quelques réserves étant faites sur le préictère) l'urée formée en excès joue le rôle d'un agent diurétique; son élimination en grande quantité s'accompagne de polyurie. La condition est d'ailleurs indispensable, les reins, comme nous l'indiquerons plus loin, n'excrétant l'urée au cours de la Spirochétose comme dans toute infection aiguë qu'à un taux relativement faible de concentration.

Ainsi apparaît au début de l'affection une « crise urinaire » d'une signification très différente de celle que l'on voit survenir dans les autres pyrexies. Remarquons en effet qu'à cette période de la maladie, il n'est possible de déceler dans le sang la présence d'aucun anticorps; les agglutinines et les immunisines font défaut et les Spirochètes sont encore retenus dans les organes, leur élimination ou leur destruction ne devant survenir que quelques jours plus tard. D'ailleurs, l'apparition ultérieure de la rechute montre bien que l'affection est encore loin d'être terminée.

C'est seulement lorsque la recrudescence fébrile a pris fin, que la véritable crise urinaire apparaît; elle précède immédiatement la convalescence et dure plusieurs jours.

Dans les formes sévères de la Spirochétose où l'atteinte des reins est à peu près constante, l'urée, au lieu d'être immédiatement excrétée, s'accumule dans les tissus. Son élimination s'opère ultérieurement selon un rythme que seule conditionne la rétrocession plus ou moins rapide des lésions rénales et qui, par conséquent, ne saurait en rien nous renseigner sur les variations journalières de l'uréogénèse.

Le chapitre suivant devant être consacré à l'étude des diverses modalités de l'azotémie, nous nous sommes borné à indiquer ici l'importance des troubles de la nutrition azotée causés par le Spirochète. Cette notion est indispensable à la compréhension de l'azotémie au cours de l'ictère à rechute. Elle explique pourquoi, chez des sujets dont l'intégrité rénale n'est qu'exceptionnellement parfaite, l'urée formée en excès ne puisse être immédiatement éliminée, pourquoi l'azotémie est un symptôme à peu près constant et contemporain de l'ictère.

Pareillement se justifie l'élévation considérable du taux de l'urée sanguine dans les formes mortelles de la maladie. Au moment où l'anurie est complète, l'azotémie peut atteindre 5 grammes, 7 grammes et même 9 gr. 20 par litre. Si l'on considère avec André Weill (1) que le chiffre d'urée trouvée dans un litre de sérum, multiplié par les $\frac{2}{3}$ ou les $\frac{3}{4}$ du poids du sujet permet d'évaluer approximativement la quantité d'urée retenue dans l'organisme, on voit que dans le dernier

(1) André Weill. *L'azotémie au cours des néphrites chroniques. Etude clinique et physio-pathologique*. Thèse Paris, 1912-1913.

cas auquel nous faisons allusion, cette quantité était voisine de 420 grammes. Aucune affection ne pourrait, peut-être, offrir un exemple de rétention azotée aussi élevée qui traduit un trouble portant à la fois, comme l'a bien vu P. Merklen, sur l'élaboration et l'excrétion de la molécule uréique. On conçoit dès lors qu'il devienne impossible d'apprécier sur les résultats du dosage de l'urée sanguine l'état du fonctionnement rénal. Ainsi se légitime pour la Spirochétose les réserves faites par M. Widal, à savoir que seules les néphrites chroniques sont justiciables d'un pronostic basé sur le dosage de l'urée sanguine.

Ce sont, en résumé, des troubles d'hyperhépatie, comme l'avait constaté M. Chauffard chez son malade, que l'on observe au cours de l'infection spirochétienne : la physiopathologie confirme cette notion que suggéraient déjà les examens histologiques ; elle établit de plus une distinction fondamentale entre l'hépatonéphrite spirochétienne et l'ictère grave par atrophie jaune aiguë. Nous montrerons par ailleurs en effet que dans cette dernière affection le taux de l'urée urinaire est abaissé et celui de l'azotémie ne présente qu'une élévation à peine sensible ; les cellules hépatiques subissent en masse la nécrose graisseuse, leurs fonctions biliaires et uréopoiétiques s'épuisent d'où l'hypogénèse uréique et pigmentaire.

Tout en manifestant la suractivité fonctionnelle du foie, l'hyperazotémie n'est qu'un symptôme révélateur de la désassimilation des tissus. Elle explique l'amaigrissement considérable et l'aspect véritablement cachec-

tique que présentent les malades durant leur convalescence et sur lesquels Pagniez et ses collaborateurs (1) ont justement insisté.

Certains auteurs se refusent même à reconnaître dans l'hyperazotémie, un témoignage de la suractivité du foie, et estiment que sans l'intervention de cet organe, la désintégration des protéiques tissulaires s'accomplit *in situ* jusqu'à l'urée. A l'appui de cette thèse, Ameuille rappelait récemment (2) que dans les foyers nécrotiques dus à la gangrène gazeuse, l'autolyse des tissus aboutit à la formation locale d'urée et se traduit dans les urines par une azotémie abondante.

Nous n'ignorons pas que les germes anaérobies sont susceptibles de dissocier très activement les substances albuminoïdes, mais cette propriété peut-elle être accordée *a priori* et sans aucune confirmation expérimentale au Spirochète ictérigène, cause de beaucoup la plus fréquente de l'ictère infectieux avec hyperazoturie? Les expériences de Fiske et de Summer (3), si elles venaient à être confirmées, seraient dans un autre ordre d'idées, autrement convaincantes. Des recherches de ces auteurs [in thèse Mlle Giraud (4)], il résulte qu'après injection intraveineuse d'acides aminés, l'accumulation d'urée par unité de masse dans les tissus est aussi élevée quand le foie et les autres viscères abdominaux sont exclus

(1) Pagniez, Cayrel, Lévy et de Léobardy. Etude clinique de 45 cas de Spirochétose ictérigène (Société Médicale des Hôpitaux, 31 Nov. 1917).

(2) Ameuille. *Loc. cit.*

(3) Fiske (Cyrus) et Summer (James). Importance du foie dans la formation de l'urée à partir des acides aminés (*The Journal of Biological Chemistry*, July 1914, vol XVIII, no 2).

(4) Mlle Giraud. *Etudes sur les rétentions azotées*. (Thèse Montpellier 1917, n° 16).

de la circulation que quand ils ont conservé leurs relations normales; le foie ne serait donc pas le lieu principal de formation de l'urée à partir des acides aminés.

N'ayant pu pratiquer, au cours de l'hépatonéphrite spirochétienne mortelle, le dosage des amino-acides urinaires, nous nous sommes contenté d'apprécier dans le sédiment urinaire l'abondance des cristaux de leucine et de tyrosine. Ces recherches, bien qu'approximatives, nous ont conduit à des résultats sensiblement différents de ceux des auteurs précédents. Chez les sujets dont le foie devait offrir à l'autopsie des lésions très graves, nous avons pu habituellement caractériser dans le culot de centrifugation de l'urine la présence de très nombreux cristaux d'acides aminés; nous constatons en même temps dans les deux tiers des cas que, malgré l'imperméabilité rénale, le taux de l'azotémie demeurerait relativement peu élevé. Inversement, chez tous les malades qui présentèrent une rétention urémique considérable, le foie s'est montré très légèrement atteint.

S'il est établi aujourd'hui que la glande hépatique n'est pas le seul organe de l'économie qui puisse donner naissance à l'urée, son rôle dans la transformation des déchets azotés qui livre à la circulation l'autolyse tissulaire ne paraît pourtant pas négligeable; nous en ignorons seulement l'étendue. Les deux processus de biligénie et d'uréogénie locales peuvent entrer en jeu au cours de la Spirochétose ictérique, la participation du foie dans l'apparition de ses deux symptômes habi-

tuels : l'ictère et l'azoturie n'en reste pas moins importante.

On voit ainsi à quelle conception de la maladie la physio-pathologie nous entraîne. Durant les premiers jours de l'affection, le Spirochète, en se multipliant dans l'organisme, provoque une désintégration considérable des globules rouges et des tissus. Les dérivés de l'hémoglobine et les déchets azotés mis ainsi en liberté se trouvent livrés au foie, qui élabore à leurs dépens une quantité anormale d'urée et de pigments biliaires. De là, l'apparition de l'hyperazoturie et de l'ictère qui, pour constituer les signes habituels de la maladie, n'en restent pas moins que des accidents épisodiques et contingents. On sait en effet que la Spirochétose, tout en conservant son évolution cyclique et sa recrudescence fébrile, peut ne pas s'accompagner d'ictère.

Ces deux symptômes d'une valeur clinique si inégale possèdent la même signification : leur évolution et leur importance sont d'ordinaire parallèles.

La désintégration des substances protéiques endogènes que détermine le parasite d'*Inada* achève de différencier l'hépatonéphrite spirochétienne de l'ictère grave par atrophie jaune aiguë. Dans cette dernière affection, les troubles du métabolisme se résument en effet en une *mobilisation des réserves de graisse de l'économie* : dégénérescence graisseuse du foie, des reins et des principaux viscères.

..

On pourrait objecter qu'un symptôme clinique vient à l'encontre des faits que nous alléguons. L'apparition d'hémorragies durant l'évolution morbide ne témoigne-t-elle pas en effet de la déficience fonctionnelle du foie?

Nous avons eu déjà l'occasion d'indiquer que les hémorragies, si fréquentes chez l'animal, sont inconstantes chez l'homme, du moins dans les formes de l'affection que nous observons en France. Les sujets atteints d'ictère à rechute présentent seulement quelques épistaxis; même au cours de l'hépatonéphrite aiguë mortelle, les hémorragies ne surviennent que dans la moitié des cas; encore sont-elles très rarement abondantes. Il est exceptionnel que les troubles de la coagulation soient très accusés et que le temps demandé par le sang pour se coaguler dépasse 20 minutes. La différence est ainsi considérable entre l'ictère grave spirochétien et l'ictère grave par atrophie jaune aiguë où les hématémèses par leur répétition peuvent précipiter la mort du sujet, où les troubles de la coagulation sont si marqués que le sang retire par ponction veineuse reste encore liquide une heure après son prélèvement.

Ramenées à leurs justes proportions les hémorragies n'en constituent pas moins un symptôme fréquemment noté. C'est à elles que les formes sévères de la Spirochétose doivent d'avoir été jadis englobées dans le syndrome clinique de l'ictère grave « expression dernière des maladies hépatiques » (Jaccoud). Cette con-

ception, se heurtant à l'intensité de l'ictère qu'avaient présenté les sujets avant leur mort, obligeait ainsi à admettre implicitement une dissociation complète dans le degré d'activité des diverses fonctions du foie.

Certains faits devaient nous libérer d'une telle interprétation, en nous permettant de reconnaître que les hémorragies sont loin d'être uniquement imputables à l'insuffisance hépatique et que leur mécanisme est bien plus complexe.

Si l'on vient dans les cas mortels, à établir un rapprochement entre l'importance des hémorragies observées durant la vie et le degré de gravité des lésions hépatiques constaté à l'autopsie, on voit que le rapport entre ces deux termes n'est rien moins que rigoureux. Sur nos cinq malades dont le foie était si profondément altéré, deux n'eurent aucune hémorragie; un troisième présenta quelques épistaxis; un autre rejeta par vomissement 40 centimètres cubes environ de liquide teinté ou l'examen chimique fut nécessaire pour révéler la présence de sang; le dernier seul eut des selles mélœniques.

Inversement, survenait chez D... dont les coupes du foie ne devaient offrir que des lésions minimales, une hémorragie intestinale. La même remarque s'applique aux cas de H... et de A...; ici encore on note durant la vie à diverses reprises l'existence de selles mélœniques, l'autopsie ne montra pourtant que des lésions très discrètes du foie.

L'observation suivante est encore plus instructive. Chez un sujet atteint d'hémorragies gastriques et intestinales profuses, il nous fut possible non seulement de

vérifier à l'autopsie l'absence de lésions du foie, mais de nous assurer durant la vie de l'état du fonctionnement hépatique.

C... Début de la maladie le 30 Août par frissons, courbature, vomissements. L'ictère apparaît le 3.

A son entrée, dans le service, 6 Septembre, l'ictère est très accusé. Etat général mauvais : langue sèche, regard fixe, abattement. Temp. 37°2.

Quelques vésicules d'herpès aux lèvres. Le foie déborde légèrement le rebord costal.

Rate normale. Bruits du cœur normaux. Tension artérielle (Pachon) : 9/5; très faible amplitude des oscillations.

Le malade émet dans la journée 280 centimètres cubes d'urine.

7 Septembre. — La nuit a été très agitée. Epistaxis. Le malade présente dans la journée deux selles mélaniques. A deux reprises, il vomit une quantité de sang pouvant être évaluée à 275 grammes environ.

Le taux des urines atteint 1.750 centimètres cubes.

8 Septembre. — Amélioration légère. Urines abondantes. Le sujet répond aux questions et sort légèrement de sa torpeur.

9 Septembre. — Selles sanglantes. Ictère intense. La diurèse atteint 1.830 centimètres cubes.

10 Septembre. — Selles mélaniques. Langue sèche. Foie sensible dans la région vésiculaire. Le malade présente quelques ecchymoses, sous-cutanées dans les parties déclives du tronc.

11 Septembre. — Selles sanglantes. Les vomissements renferment encore une petite quantité de sang.

Le taux des urines s'élève à 2.940 centimètres cubes.

12 Septembre. — Amélioration. La diurèse atteint 1.950.

13 Septembre. — Les hémorragies cessent. Vomissements

alimentaires. Selles normalement colorées. Le malade urine 2.100 centimètres cubes.

14 Septembre. — Langue sèche. Selles normalement colorées. Foie douloureux dans la région vésiculaire. Ictère intense. Urines : 2.250 centimètres cubes.

A partir de cette date, les phénomènes généraux s'aggravèrent; la torpeur devint complète. Le 16, la température qui jusqu'alors s'était maintenue entre 37 et 37°5, monta brusquement et atteignit 39°. Le malade succombait le lendemain.

Nous avons donc assisté chez ce malade à l'apparition d'hémorragies extrêmement abondantes. La gravité de l'état général faisait craindre sitôt son entrée dans le service, une issue rapidement fatale; à en juger par l'examen clinique, il eut semblé que les lésions hépatiques fussent très profondes. L'intensité de l'ictère, le maintien très élevé du taux de l'azotémie, malgré l'importance de l'élimination uréique (1), indiquaient pourtant la parfaite intégrité des fonctions biliaires et uréo-poétiques de la cellule hépatique.

Une amélioration momentanée s'étant produite, nous avons voulu apprécier directement l'état fonctionnel du foie et nous avons soumis ce malade à l'épreuve de l'ammoniurie expérimentale proposée par Carnot. Cette recherche a été tentée au moment où la diurèse était très abondante, et où le rein avait récupéré sa perméabilité à l'urée.

En voici les résultats :

(1) La comparaison entre la quantité d'urée éliminée par l'urine et le taux de l'azotémie est établie page 205.

	Acétate d'ammoniaque ingéré	Quantité d'ammoniaque éliminé en 24 h. en gr.
Du 11 au 12 Septembre.	»	1.174
Du 12 au 13 —	6 gr.	1.470
Du 13 au 14 —	6 gr.	1.470

Bien que le taux de l'ammoniurie fut indiscutablement légèrement supérieur à la normale, l'ingestion journalière de 6 grammes d'acétate d'ammoniaque, n'avait eu pour effet que de l'élever très faiblement. Presque tout l'ammoniaque introduit par la voie digestive avait donc été transformé.

La mort survenait trois jours après; l'autopsie en nous montrant l'existence d'une complication infectieuse surajoutée de la vésicule biliaire, révélait comme il était aisé à prévoir, l'intégrité à peu près parfaite du parenchyme hépatique.

A quels facteurs dès lors rapporter l'apparition des hémorragies?

On ne saurait perdre de vue que chez tous les sujets atteints d'un ictère à spirochètes de forme grave, le taux de l'urée sanguine, comme nous le montrerons plus loin, est très accru. Or, l'apparition d'hémorragies chez les grands azotémiques est fréquemment notée, à preuve les épistaxis parfois si rebelles à tout traitement. MM. Widal et Faure-Beaulieu ont les premiers signalé les hémorragies intestinales; André Weill (1) dans sa thèse rapporte un exemple analogue. Le mémoire de MM. Carnot, Rathery et Dumont (2), est encore venu

(1) A. Weill. *Loc. cit.*

(2) Carnot, Rathery, Dumont. Syndromes hémorragiques urémiques (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1912, p. 417.

attirer l'attention sur la fréquence de ce symptôme, au cours de l'azotémie.

Aussi, P. Merklen (1) bien que qualifiant « d'insuffisance hépato-rénale aiguë » ses observations de Spirochétose ictérigène à forme grave, reconnaît-il que pour une certaine part, les hémorragies sont la conséquence du déficit fonctionnel des reins. Sans qu'il soit possible d'en apprécier l'importance, il nous paraît légitime d'admettre que ce facteur intervienne dans leur production.

Il resterait même à rechercher si le Spirochète n'est pas susceptible par les modifications qu'il imprime au milieu sanguin, de favoriser l'apparition des hémorragies. Pour n'en citer qu'un exemple, rappelons les recherches de Pagniez (2) qui chez ses malades constate avant l'apparition de l'ictère, une diminution extrêmement marquée des hémotoblastes dans le sang. La constance et la précocité des hémorragies chez le cobaye où la septicémie spirochétienne atteint un degré élevé, hors de proportion avec celui que l'on observe chez l'homme, sont à cet égard très suggestives.

En résumé, la multiplicité des facteurs capables au cours de la Spirochétose d'altérer la composition du sang oblige à de grandes réserves sur la signification des hémorragies. On ne peut de leur importance conclure à un haut degré d'insuffisance hépatique que ni les examens anatomiques, ni les recherches de physiopathologie ne viennent confirmer. Les fonctions du foie

(1) P. Merklen. *Loc. cit.*

(2) Pagniez. Troubles de la coagulation du sang dans la Spirochétose ictérigène (Compte-Rendu de la Soc. de Biologie, 20 Oct. 1917).

semblent en effet solidaires. Quoi de plus démonstratif à cet égard que l'exemple de l'atrophie jaune aiguë où l'abondance des hémorragies va de pair avec l'épuisement des fonctions antitoxiques (troubles cérébraux), biliaires (hypogénèse pigmentaire), uréo poiétique (hypo azoturie), de la cellule hépatique. Un parallélisme aussi rigoureux rend ici leur interprétation facile. Expression de la déchéance physiologique du foie, il accuse les traits qui séparent l'ictère grave spirochétien du tableau de l'insuffisance hépatique.



CHAPITRE VIII

LE FONCTIONNEMENT DES REINS AU COURS DE LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRIGÈNE (L'AZOTÉMIE).

Dans une note présentée à la Société de Biologie en Décembre 1916 et à laquelle nous ferons de larges emprunts, MM. Garnier et Gerber (1) montraient que l'azotémie est à peu près constante au cours de l'ictère à spirochètes. Chez 23 malades, ces auteurs observaient une rétention azotée passagère dans les formes bénignes de l'affection, très élevée et durable dans les cas graves; le taux de l'urée sanguine peut alors atteindre pendant plusieurs jours 4 et même 5 grammes par litre. A la période terminale, ces chiffres sont parfois dépassés; l'azotémie s'élève alors jusqu'à 8 et même 9 grammes par litre de sérum.

Quelques mois plus tard, MM. Costa, Pecker et Troisier (2), pratiquant en série le dosage d'urée dans le

(1) M. Garnier et Gerber. Le fonctionnement des reins au cours de l'ictère infectieux primitif. (Soc. de Biologie, 16 Déc. 1916).

(2) Costa, Pecker et Troisier. L'azotémie dans la Spirochétose ictéro-hémorragique d'après l'examen du liquide céphalo-rachidien (Société de Biologie, 21 Avril 1917).

liquide céphalo-rachidien des spirochétosiques, confirmaient les précédents résultats et étudiaient les variations de la rétention azotée aux différentes phases de la maladie.

L'importance de l'azotémie dans les formes sévères d'ictère aigu était connue en France depuis les travaux de MM. Widal et Abrami (1). En 1908, ces auteurs rapportaient un cas d'ictère infectieux mortel où le dosage de l'urée avait donné les chiffres de 5 gr. 09, puis de 7 gr. 64. Depuis lors, tous les observateurs qui avaient recherché le taux de l'azotémie dans les cas mortels d'ictère infectieux avaient signalé la même élévation.

Il est à peine besoin d'ajouter aujourd'hui que ces différentes relations d'ictère grave avec anurie et rétention uréique très marquée, dont la symptomatologie, d'un cas, à l'autre, est rigoureusement identique, doivent être rattachées à la Spirochétose. Nous avons montré précédemment comment devaient être interprétés les résultats des investigations bactériologiques qui firent incriminer dans plusieurs de ces observations les germes pathogènes les plus variés.

Au début de la guerre, les travaux de P. Merklen et Lioust ont attiré à nouveau l'attention sur la fréquence de la rétention azotée chez les ictériques. Rappelons, pour qu'aucune confusion ne subsiste à cet égard, que les cas d'insuffisance hépato-rénale décrits par ces auteurs correspondent aux formes graves de la Spirochétose, que leurs observations d'ictères bénins fébriles avec azotémie représentent les formes légères de la

(1) Widal et Abrami. *Loc. cit.*

même affection. L'azotémie est un symptôme à peu près constant de l'ictère infectieux d'origine spirochétienne où son importance mesure habituellement le degré de gravité de la maladie. Au cours de l'ictère grave par atrophie jaune aiguë, le taux de l'urée sanguine reste au contraire normal ou ne subit qu'une élévation presque insensible. La dissociation est ainsi complète entre ces deux types morbides au triple point de vue clinique, anatomique et physio-pathologique.

Il est aisé de justifier la fréquence de l'azotémie dans l'ictère spirochétien. Comme nous l'avons précédemment indiqué, le parasite d'*Inada*, avant de se localiser au niveau des reins, provoque l'autolyse des tissus dans lesquels il se développe. On conçoit dès lors que, chez des sujets dont le fonctionnement rénal se trouve compromis, l'urée formée en excès s'accumule dans le sang. Par cette double atteinte, tissulaire et rénale, l'azotémie fait partie presque intégrante de la symptomatologie de la Spirochétose.

P. Merklen et Lioust ont été les premiers à reconnaître la part qui revient aux troubles de la nutrition azotée dans l'apparition de ce symptôme. Allant même plus loin, ces auteurs estiment que l'hyperproduction d'urée suffit à elle seule à engendrer l'azotémie. Leur conception est résumée dans les lignes suivantes : « La production de l'azotémie ictérique nous apparaît comme un phénomène hépatique. Elle relève d'un trouble dans l'élaboration de la molécule uréique, acte vital que l'on sait depuis longtemps, avant tout dévolu au foie. Le maintien de cette azotémie et ses oscillations

dépendent par contre de l'intégrité du filtre rénal qui permet l'élimination régulière de l'excès d'urée sanguine ou s'y oppose dans une plus ou moins large mesure » (1).

Contrairement aux constatations de P. Merklen et Lioust, nos malades azotémiques présentèrent tous de l'albuminurie au moins durant les premiers jours.

Nous avons retrouvé ce symptôme dans 168 cas d'ictère infectieux à recrudescence fébrile terminés par la guérison. La quantité d'albumine contenue dans l'urine peut varier au début de quelques centigrammes à 2 et même 3 grammes. Son évolution est d'ailleurs sujette à de grandes variations.

Sur un total de 156 cas suivis en série (sujets soumis au régime lacté, puis lacto-végétarien) :

L'albuminurie disparut au 20 ^e Jour				dans 3% des cas	
—	—	du 20 ^e	— au 25 ^e Jour	—	3% —
—	—	25 ^e	— au 30 ^e	—	5% —
—	—	30 ^e	— au 35 ^e	—	7% —
—	—	35 ^e	— au 45 ^e	—	28% —
—	—	45 ^e	— au 55 ^e	—	26% —
—	—	55 ^e	— au 65 ^e	—	18% —
—	—	65 ^e	— au 75 ^e	—	7% —
			Au delà de 80 ^e	—	1% —

Chaque fois que l'examen cytologique des urines fut pratiqué dans les premiers jours de l'ictère, le culot de centrifugation renfermait des cylindres granuleux. Au moment où commence par l'urine l'élimination des Spirochètes, les cylindres granuleux disparaissent, les glo-

(1) P. Merklen et Ch. Lioust, L'azotémie dans les ictères infectieux (*Soc. Méd. des Hôp.*, 24 Nov. 1916, page 1915).

bules blancs, lymphocytes et moyens mononucléaires constituant désormais tout le sédiment.

L'atteinte des reins au cours de la Spirochétose, même dans les formes les plus dégradées de la maladie, nous a donc paru constante. Aussi nous semble-t-il difficile de dénier a priori toute participation rénale à la production de l'azotémie.

Pour que l'opinion de P. Merklen put être intégralement partagée il eut été d'autre part nécessaire de retrouver chez tous les sujets azotémiques une augmentation préalable du taux de l'urée sanguine. La succession présumée des accidents est en effet la suivante : hypergénèse urémique, azotémie, azoturie ; le degré de l'azotémie conditionnant l'importance des décharges urémiques. Nous avons eu pourtant l'occasion d'observer quelques malades chez lesquels l'excrétion urémique momentanément très élevée, était hors de proportion avec le taux sensiblement normal de l'azotémie. Malgré la persistance de la fièvre, la diurèse était devenue très abondante dès l'apparition de l'ictère et l'urée produite en accès s'éliminait sous un taux de concentration relativement faible, au fur et à mesure de sa formation. Ce mécanisme déjà indiqué par Pasteur Vallery-Radot (1) dans sa thèse, se vérifie dans le cas suivant :

G... (L'observation clinique de ce malade est résumée page 156. .

Début de l'ictère le 2 Août.

(1) Pasteur Vallery-Radot. *Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques*. Thèse Paris, 1918.

	Volume des urines en cm ³	Concentration uréique en gr.	Quantité d'urine émise en 24 h. en gr.	Azotémie
Du 5 au 6 août.	3.000	25.97	77.91	
Du 6 au 7 août.	3.300	19.74	65.14	0 gr. 47
Du 7 au 8 août.	2.800	16.05	44.94	
Du 8 au 9 août.	2.900	11.94	34.62	

Une observation que nous empruntons au Mémoire de P. Merklen et Lioust est d'ailleurs encore plus démonstrative, les dosages d'urée ayant pu être effectués à une date très rapprochée du début de l'ictère.

Obs. XXV (1) (Résumée). — F... Le début de la maladie paraît remonter au 15 Août, date à laquelle le sujet est pris de fièvre, anorexie, céphalée, insomnie, et de douleurs assez vives dans les jambes. Du 25 au 30 Août, la température oscille entre 37°5 et 39°, sans qu'il ne semble avoir jamais existé d'oligurie notable. Ictère le 29.

	Volume des urines	Urée par 24 h. en gr.	Azotémie
31 août au 1 sept.	2.080	76.96	0.53
1 ^{er} au 2 —	3.600	54 »	
2 au 3 —	2.120	30.74	

Comme chez notre précédent malade, le rein parvenait à assurer l'excrétion immédiate de l'urée : malgré l'abondance des déchets azotés livrés à la circulation, le taux de l'azotémie était à peine supérieur au taux normal. A l'exception de variations très légères, l'évolution de l'azotémie au cours de la Spirochétose impliquerait donc un défaut d'élimination rénale.

(1) P. Merklen et Ch. Lioust. *Loc. cit.*, page 1898.

I. L'azotémie dans les formes curables de la Spirochétose ictérigène

C'est à Lemierre (1) que revient le mérite d'avoir montré le premier que l'azotémie pouvait précéder l'apparition de l'ictère. Chez un sujet atteint d'un embarras gastrique fébrile, banal en apparence, le dosage de l'urée sanguine donna le chiffre de 1 gr. 02; l'on constatait en même temps une légère albuminurie. Trois jours après survenait la jaunisse, l'azotémie s'élevait à 1 gr. 05 puis, après la chute de la température et l'apparition de la crise polyurique, retombait à 0 gr. 40.

N'ayant eu l'occasion d'examiner les malades qu'au moment où l'ictère était déjà développé, nous n'avons pu faire de semblables constatations. Il est pourtant vraisemblable d'admettre que l'azotémie pré-ictérique représente une éventualité très fréquente, au point que recherchée systématiquement au cours d'états infectieux mal définis elle permettrait dans bien des cas d'orienter le diagnostic.

Son mécanisme est simple à saisir si l'on tient compte que la période fébrile de la maladie se caractérise par une hyperproduction d'urée et de pigments biliaires et que ceux-ci doivent atteindre dans le sang une certaine concentration avant que l'ictère ne devienne apparent.

Une fois la jaunisse déclarée, l'azotémie, dans les manifestations bénignes de l'infection spirochétienne, se maintient à un taux anormalement élevé durant les

(1) Lemierre. L'azotémie pré-ictérique. (Réunion méd. chir. de la V^e Armée 7 Oct. 1916).

premiers nyctémères. Ce symptôme relève à la fois de la diminution des éliminations aqueuses et de l'abaissement du pouvoir de concentration des reins. Il est exceptionnel en effet de voir la diurèse se rétablir immédiatement après l'apparition de l'ictère; en règle habituelle, la température persiste un jour ou deux et descend ensuite en lysis. Durant la période intercalaire, l'urée formée en excès s'accumule dans les tissus; la crise polyurique qui suit immédiatement ou de très près la disparition de la fièvre, met fin à cet état de rétention.

En voici des exemples :

G... Début de la maladie le 13 Octobre par frisson, fièvre élevée, courbature (l'ictère apparaît le 14).

Au 2^e jour de l'ictère, la température atteint 38°9, les urines renferment de l'albumine. Urée du sérum : 4 gr. 54.

Au 3^e jour, la quantité d'urine s'élève à 2.500 centimètres cubes. Urée du sérum : 1 gr. 11.

A partir de cette date, la diurèse atteint respectivement par nyctémère 2.000, 2.000, 2.500 centimètres cubes.

Au 7^e jour de l'ictère. — Urée du sérum : 0 gr. 26.

K = 0 gr. 059.

Le rein avait donc à cette date repris son fonctionnement normal. Un nouveau dosage pratiqué durant la recrudescence fébrile montra que le taux de l'azotémie demeurait à peu près invariable (0 gr. 21).

Remarquons dès maintenant pour n'avoir plus à y revenir, le taux très faible de l'azotémie à la convalescence. Cet abaissement est souvent d'autant plus sensible que la maladie a été grave et la désintégration des tissus importante.

C... Début le 16 Août. Evacué le 19 pour embarras gastrique fébrile. Ictère le 20.

21 Août. — Ictère léger. Foie normal. Rate hypertrophiée.

Le taux des urines atteint 1.200 centimètres cubes. Présence d'albumine. Urée du sérum : 1 gr. 40.

Les jours suivants, le taux des urines atteint respectivement 1.400, 1.300, 1.300 centimètres cubes par nychtémère.

Le 24 Août. — Urée du sérum : 0 gr. 27.

Dans le cas de M... le retour à la normale fut un peu moins rapide; bien que la diurèse passa de 1.250 à 2.250 centimètres cubes, l'azotémie qui, le deuxième jour de l'ictère, atteignait 1 gr. 90 s'élevait encore à 0 gr. 84 au 5^e jour.

Chez S... les dosages de l'urée sanguine et urinaire donnaient les résultats suivants :

	Volume des urines, en cm ³	Concentration uréique	Quantité totale d'urée p. 24 h. en gr.	Azotémie
2 ^e Jour de l'ictère	2.900	21.34	61.80	
	4.000	10.26	41.34	0.66

Le Mémoire de P. Merklen et Lioust est trop riche en observations de ce genre pour qu'il nous paraisse utile d'en multiplier les exemples. Il est un point cependant sur lequel nous tenons à insister.

Quand on suit les variations quotidiennes de l'urée urinaire on constate que chez presque tous les sujets, la décharge azoturique coïncide avec l'apparition de la crise polyurique. Le rein n'élimine l'urée produite en excès qu'à la faveur de la polyurie; il paraît incapable au début de l'ictère d'excréter l'urée en élevant sa con-

centration maxima (1). L'augmentation brusque de la diurèse lui permet au contraire d'éliminer une quantité considérable d'urée sous un taux de concentration relativement faible qui habituellement ne dépasse pas 25 grammes par litre.

On trouverait une confirmation de ces faits dans les travaux des auteurs précédents. Deux fois seulement sur les 30 cas rapportés, la concentration de l'urée dans l'urine, quelle que fut l'importance de l'azotémie, atteignait 38 et 42 gr. par litre.

Ce mode de rétrocession de l'azotémie montre la nécessité chez les spirochétosiques de favoriser la diurèse; il indique en même temps l'existence dans les formes mêmes les plus bénignes de l'affection, de lésions rénales passagères.

Dès que la maladie prend une allure plus sévère, le fonctionnement des reins se trouve gravement troublé. Durant le premier et même le deuxième jours qui suivent l'apparition de l'ictère, le volume des urines s'abaisse très notablement; parfois même la diurèse se réduit à 100 ou 200 centimètres cubes par nyctémère. En même temps que le taux de l'azotémie s'élève, les pigments biliaires s'accumulent dans les tissus, le rein, à en juger par la teinte acajou claire de l'urine étant momentanément incapable de les éliminer. Cette rétention d'urée et de pigments biliaires est heureusement

(1) Aussi contrairement à l'opinion de certains auteurs, n'existe-t-il actuellement dans la littérature médicale aucune observation d'ictère infectieux ou l'azotémie puisse être rapportée à un simple défaut des éliminations aqueuses, le rein ayant conservé son pouvoir de concentration normal.

interrompue par l'intervention de la crise polyurique.

Dans les observations suivantes que nous avons suivies avec MM. Garnier et Gerber la rétrocession des accidents fut très rapide :

L... 22 ans. Début le 16 Octobre. Ictère le 18.

A son entrée dans le service, le 20 Octobre, le malade est abattu. Vomissements abondants. Foie douloureux. Ictère de moyenne intensité. Température 37°5.

Les urines renferment des traces d'albumine.

21 Octobre. — La quantité d'urine émise atteint 100 centimètres cubes. Urée du sérum : 3 gr. 75.

22 Octobre. — Ictère plus accusé. Vomissements.

Le malade a uriné 850 centimètres cubes.

23 Octobre. — Urée du sérum : 3 gr. 77.

26 Octobre. — Amélioration notable. Quantité d'urine émise atteint 2.100. Urée du sérum : 1 gr. 06.

29 Octobre. — Recrudescence fébrile. Urée du sérum : 0 gr. 52.

3 Novembre. — La température revient progressivement à la normale. Urée du sérum : 0 gr. 31.

10 Novembre. — Urée du sérum : 0 gr. 15.

21 Novembre. — Urée du sérum : 0 gr. 11.

Nous avons donc assisté chez ce malade à une diminution très rapide du taux de l'urée sanguine. En l'espace de 6 jours, l'azotémie passait de 3 g. 77 à 0 g. 52. Cette évolution si brève indiquait l'absence de lésions organiques graves du parenchyme rénal.

Il fut d'ailleurs possible, durant la convalescence, de s'assurer par la recherche de la constante uréo-sécrétoire de l'intégrité parfaite du fonctionnement des reins.

Au 26^e jour de la maladie, la constante d'Ambard était de 0, 06, au 35^e jour de 0,064.

Les cas de R... offre un exemple très comparable.

R..., 40 ans. Début le 7 Septembre. Evacué le 9 pour courbature fébrile.

Ictère le 14.

A son entrée dans le service (15 Septembre), le sujet présente un ictère de moyenne intensité. Foie douloureux. Rate normale. Pouls, à 90. La température très élevée durant les jours précédents est tombée à 38°8.

Urée du sérum : 2 gr. 34.

16 Septembre. — Depuis la veille, le malade n'a émis que 100 centimètres cubes d'urines renfermant une proportion notable d'albumine.

18 Septembre. — La diurèse atteint 1.000 centimètres cubes. Urée du sérum : 3 gr. 82.

Du 17 au 20 Septembre. — L'état général s'améliore; le taux des urines s'élève à 2.250, 3.000, 3.000 centimètres cubes. L'albuminurie disparaît.

Le 20 Septembre. — Urée du sérum : 4 gr. 98.

25 Septembre. — Recrudescence fébrile : Urée du sérum : 10 gr. 48.

Parfois l'abaissement du taux de l'azotémie n'accompagne pas immédiatement la reprise de la diurèse; ce retard n'indique pas nécessairement une imperméabilité passagère du rein vis-à-vis de l'urée. Le maintien de l'azotémie peut être dû en effet en grande partie et nous en donnerons plus loin un exemple, à l'excès de désassimilation protéique. A cette exception près, il conviendra de faire quelques réserves sur l'existence de lésions organiques des reins. Les deux observations suivantes étudiées avec MM. Garnier et Gerber sont intéressantes à ce titre :

B... 41 ans. Début le 11 Septembre. Ictère le 18.

A son entrée dans le service (2 Septembre), l'ictère est de moyenne intensité.

Etat nauséux. Foie et rate normaux. Pouls à 104. Température : 38°9.

21 Septembre. — La quantité d'urine émise depuis la veille ne dépasse pas 100 centimètres cubes. Les urines sont de coloration orangée : elles renferment une quantité notable d'albumine.

L'ictère a augmenté d'intensité. Urée du sérum : 2 gr. 93.

Le 22 et le 23 Septembre. — Le taux des urines s'élève à 1.350 centimètres cubes, puis 2.000 centimètres cubes ; leur coloration est de teinte acajou.

24 Septembre. — La diurèse atteint 1.850 centimètres cubes. Urée du sérum : 2 gr. 31.

27 Septembre. — La diurèse atteint 1.250 centimètres cubes. Urée du sérum : 1 gr. 01.

30 Septembre. — La diurèse atteint 2.700 centimètres cubes. Urée du sérum : 0 gr. 33.

Du 30 Septembre au 5 Octobre. — La température s'élève à nouveau et décrit son cycle habituel. Le taux des urines se maintient entre 2.500 et 3.000 centimètres cubes.

5 Octobre. — Urée du sérum : 1 gr. 09.

11 Octobre. — La température descend en lysis. Urines abondantes : 2.600 centimètres cubes. Urée du sérum : 0 gr 67.

19 Octobre. — Apyrexie. La quantité d'urines émise atteint 2.600 centimètres cubes : Urée du sérum : 0 gr. 60.

29 Octobre. — Urée du sérum : 0 gr. 15.

Contrairement aux observations précédentes la chute de l'azotémie n'avait pas immédiatement suivi la reprise de la diurèse ; cette lente décroissance était bien due à une imperméabilité relative du rein à l'urée. Nous

avons en effet assisté chez ce malade durant la rechute à une élévation nouvelle du taux de l'urée sanguine. Or, à cette date on ne pouvait incriminer l'excès de désintégration des substances protéiques; la quantité totale d'urée éliminée par les urines en 24 heures était en effet très faible; elle atteignait 9 gr. 80 le 11 octobre, 21 gr. 81 le 19 octobre. Malgré la polyurie, l'urée était retenue dans les tissus.

Une constante d'Ambard établie au 44^e jour de la maladie indique d'ailleurs que le rein n'avait pas retrouvé son fonctionnement normal; le rapport uréo-sécrétoire était encore de 0,082.

Les mêmes réserves s'imposent dans le cas suivant ;

Lh.... 39 ans. Début le 19 Septembre. Ictère le 21.

Examiné le 24. Ce sujet présente un ictère de moyenne intensité. Langue sèche. Foie et rate normaux. Asthénie profonde.

Pouls à 84, irrégulier et très inégal.

Le 25. — Le taux des urines atteint 1.750 centimètres cubes. Présence d'albumine et de cylindres granuleux.

Le 26. — Ictère très accusé. Le sujet émet 2.230 centimètres cubes d'urine.

Le 27. — Le taux des urines s'élève à 2.750 centimètres cubes. Urée du sérum : 2 gr. 55.

Le 28. — Le taux des urines s'élève à 2.250 centimètres cubes.

Le 29. — Le taux des urines s'élève à 2.250 centimètres cubes. Urée du sérum : 1 gr. 52.

3 Octobre. — La diurèse se maintient au-dessus de 2.500 centimètres cubes. Urée du sérum : 0 gr. 79.

17 Octobre. — Urée du sérum : 0 gr. 28.

Bien que la crise polyurique ait immédiatement suivi l'apparition de l'ictère, l'urée sanguine dépassait encore le taux normal au 16^e jour de l'affection; cette lente rétrocession indiquait une imperméabilité relative du rein. Une constante uréo-sécrétoire établie au 38^e jour montra en effet que l'excrétion rénale était viciée : le coefficient s'élevait à 0,13.

L'évolution de l'azotémie doit donc être suivie attentivement. Si le taux même élevé de l'urée sanguine au début de l'ictère n'implique pas nécessairement l'existence de graves lésions organiques, son maintien plusieurs jours après l'apparition de la jaunisse et l'établissement de la crise polyurique, à un moment de l'affection où la production d'urée n'est plus accrue, impose au contraire un pronostic réservé.

En étudiant l'état des reins chez les sujets qui succombèrent à une période avancée de l'affection, nous avons montré combien sur certaines coupes la prolifération conjonctive était importante. Dans le tissu interstitiel infiltré de cellules embryonnaires, on voit se développer de nombreuses fibrilles conjonctives qui bientôt entourent les glomérules et les tubes excréteurs; parfois même ces éléments possèdent une véritable coque fibreuse. Cette constatation faite chez des sujets jeunes, exempts d'une atteinte rénale antérieure, laisse redouter que la Spirochétose ictérigène puisse être le point de départ d'une néphrite interstitielle, notion importante à connaître en présence de malades qui, après leur guérison, conservent un trouble du fonctionnement rénal.

*
*
*

Au degré le plus élevé de gravité, l'activité fonctionnelle du rein est entièrement suspendue; dès qu'apparaît l'ictère, l'oligurie fait place à l'anurie. La diurèse peut cependant se rétablir les jours suivants et la maladie évoluer vers la guérison. De telles observations sont malheureusement rares; la suivante que nous avons rapportée avec MM. Garnier (1) à la Société Médicale des Hôpitaux, offre un grand intérêt.

C.... 25 ans.

Début le 26 Août. Ictère le 30.

30 Août. — Ictère de moyenne intensité : langue saburrale, foie légèrement douloureux à la pression, rate perceptible. Température entre 38° et 38°7. Pouls 88. Vomissements.

31 Août. — L'ictère a augmenté. Température à 37°. Pouls à 82. Le malade n'a émis que 100 centimètres cubes d'urine de teinte acajou. Urée du sérum : 3 gr. 12.

1^{er} Septembre. — Ictère intense. Vomissements abondants. Anurie.

2 Septembre. — Même état. Vomissements. Douleur épigastrique, Emission de 50 centimètres cubes d'urine. Saignée. Urée du sérum : 5 gr. 20.

3 Septembre. — Crises convulsives généralisées. Pouls irrégulier à 120. Le malade a émis 1 100 centimètres cubes d'urine. Urée du sérum : 5 gr. 50.

4 Septembre. — Le taux des urines atteint 2.250 centimètres cubes. Traces de sang par le réactif de Meyer. Présence de cylindres granuleux.

5 Septembre. — Alternative de somnolence et d'agitation.

(1) M. Garnier et J. Reilly, L'ictère infectieux à spirochètes (*Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux*, 22 Décembre 1916).

Les vomissements diminuent. Emission de 1.750 centimètres cubes d'urine.

6 Septembre. — Le sujet à émis 1 750 centimètres cubes. Urée du sérum : 5 grammes.

7 Septembre. — Même état. Pas d'alimentation autre qu'un peu de lait. Urines : 2 litres.

9 Septembre. — Nuit plus calme. Diarrhée abondante. Urée du sérum : 5 gr. 43.

10 Septembre. — Amélioration légère. Urines : 2 litres.

Du 11 au 13. — Poussée d'herpès. Le taux de la diurèse varie entre 3.000 et 2.750 centimètres cubes. Les urines renferment des cylindres granuleux. La température s'élève progressivement.

13 Septembre. — Urines : 3.000 centimètres cubes. Urée du sérum : 0 gr. 27.

A partir de cette date, l'amélioration fait de rapides progrès; l'ictère décroît. Les cylindres granuleux disparaissent dans les urines; l'albuminurie ne persiste qu'à l'état de traces.

5 Octobre. — Le malade se plaint d'une gêne intra-thoracique.

6 Octobre. — Persistance des douleurs. Vomissements. L'auscultation du cœur révèle pour la première fois un souffle d'insuffisance aortique ayant son maximum au niveau du troisième espace intercostal, sur le bord gauche du sternum.

Les jours suivants, les douleurs diminuent, puis disparaissent. L'albuminurie qui avait augmenté, diminue à nouveau. Le souffle diastolique d'insuffisance aortique persiste; le pouls prend le caractère de pouls de Corrigan.

A la fin d'Octobre, le malade part en convalescence.

Revu 5 mois plus tard, le sujet avait repris rang dans une unité combattante.

La lésion aortique était bien compensée. On retrouvait dans l'urine des traces très faibles d'albumine.

Dans le chapitre consacré à l'état anatomique des reins, nous avons indiqué que chez les sujets atteints de Spirochétose ictérigène et morts anuriques, on n'observait fréquemment que des lésions minimales ou insulaires de l'épithélium des tubes contournés. D'où la conclusion que l'anurie au début de l'ictère pouvait être due dans certains cas à l'inhibition des cellules rénales. On eut pu à vrai dire objecter que l'intégrité des reins ne constituait qu'une apparence due à l'imperfection des méthodes histologiques artérielles. Nous ignorons encore complètement les lésions de la néphrite azotémique; nul ne songe pourtant à les mettre en doute. De la même manière, le Spirochète peut déterminer des altérations graves, irréparables de l'épithélium rénal dont notre méconnaissance de la structure intime des cellules nous empêche d'apprécier la réalité.

L'observation précédente vient combattre cette objection. Elle montre un sujet anurique, atteint des accidents urémiques les plus graves, chez lequel la diurèse se rétablit brusquement; le taux des urines s'élève immédiatement à 1.100 puis 2.250 centimètres cubes par nyctémère. *Vingt-quatre heures après la reprise de la diurèse, la concentration de l'urée dans l'urine atteignait 20 grammes par litre*; le rein recouvrait à la fois sa perméabilité à l'eau et à l'urée. Quatre jours après, et nous légitimerons plus loin ce retard, le taux de l'urée sanguine qui avait atteint 5 gr. 43, était de 0 gr. 27 par litre.

Certaines néphrites toxiques offrent une succession d'accidents analogues : anurie, azotémie très élevée,

puis guérison par restituo ad integrum de la fonction rénale. Une observation de néphrite par le sublimé a permis à M. Chauffard (1) d'en préciser le mécanisme. L'anurie tient alors à l'obstruction des tubes urinifères remplis de cellules épithéliales desquamées, de débris de cylindres; elle reconnaît une origine mécanique. Aussi conçoit-on, que sitôt la lumière des tubes excréteurs désencombrée, la sécrétion urinaire puisse se rétablir dans son intégrité. Ce mécanisme est étendu par Pasteur Vallery-Radot à tous les cas d'azotémie aiguë où les reins récupèrent presque simultanément une perméabilité normale à l'eau et à l'urée.

Il ne semble pas que l'observation précédente soit justiciable de cette interprétation; chez des sujets morts anuriques au début de l'ictère, nous n'avons en effet jamais constaté l'oblitération des tubes excréteurs; leur lumière était au contraire remarquablement libre. L'arrêt de la sécrétion urinaire n'est pas davantage imputable à des lésions organiques graves, étant donné la rapidité de régression de l'azotémie. Une inhibition momentanée de l'épithélium rénal peut seule expliquer la suspension complète des éliminations aqueuses dont dépend l'azotémie.

Il suffit d'ailleurs de se reporter aux observations de néphrite mercurielle pour se rendre compte de leur différence d'évolution. Dans le cas publié par MM. Achard et Saint-Girons (2) où l'anurie dura 6 jours, l'azotémie

(1) A. Chauffard. La néphrite par le sublimé. *Semaine Médicale*, XXV, 1905, page 13.

(2) Achard et Saint-Girons. Intoxication par le sublimé avec anurie, suivie de guérison (*Société Médicale des Hôpitaux*, 3^e série, 1912, p. 1000).

ne diminua que très lentement; elle ne revint au taux normal qu'au bout de 2 mois.

Une autre particularité de cette observation réside dans le maintien très élevé de l'azotémie malgré l'importance de la diurèse, puis dans sa chute extrêmement brusque.

Comme nous l'indiquions plus haut, la persistance de l'azotémie ne tenait nullement à une imperméabilité presque totale des reins à l'urée. Nous ne connaissons pas (et par là l'étude de ce cas est incomplète) la quantité totale d'urée éliminée durant les premiers jours. Une constante uréo-sécrétoire qui fut établie le 9 Septembre, au moment où la rétention uréique atteignait 5 gr. 43 par litre, permit toutefois de constater que la concentration de l'urée dans l'urine atteignait 20 grammes. Malgré l'importance de l'excrétion uréique, l'azotémie demeurait invariable; le rétablissement de la sécrétion urinaire avait eu seulement pour effet durant les premiers jours d'en arrêter la progression. L'équilibre était rompu au 16^e jour où le sang parvenait brusquement à se débarrasser de son excès d'urée.

Ici apparaît le second facteur qui règle chez ces malades le taux si élevé de l'azotémie. La désintégration des tissus acquiert dans les formes graves de la Spirochètose une telle importance et la production d'urée se trouve tellement accrue, que malgré le rétablissement de la sécrétion urinaire, l'azotémie persiste durant plusieurs jours. L'excrétion urinaire par des reins dont le pouvoir de concentration est encore relativement abaissé, ne parvient qu'à contrebalancer la surproduction uréique.

L'observation suivante le démontre :

C... (l'observation clinique de ce malade figure page 79).

Jour de la maladie	Volume des urines par 24 heures en centimètres cubes	Concentration uréique en grammes	Quantité d'urée éliminée en 24 heures en grammes	Azotémie
9 ^e	270	11.94	3.22	5.75
10 ^e	1.750	15	26.25	
11 ^e	1.900	17.63	33.49	
12 ^e	1.830	18.94	34.66	5.73
13 ^e	»	20.26	»	
14 ^e	2.940	21.05	61.88	
15 ^e	1.950	19.73	38.47	
16 ^e	2.100	18.94	39.77	
17 ^e	2.250	17.63	39.66	4.50
18 ^e	2.150	17.89	38.46	
19 ^e	»	17.14	»	

Le malade succombe au vingtième jour, d'une infection secondaire des voies biliaires (cholécystite).

Malgré l'importance des décharges uréiques, l'azotémie est donc demeurée chez ce malade très élevée. Il n'existait aucun parallélisme entre les variations de l'azoturie et celles de la rétention uréique : le maintien de celle-ci était la conséquence de l'hyperproduction azotée.

Dans ces formes très graves d'hépto-néphrite, la disparition de l'azotémie ne peut donc survenir qu'au moment où, le processus de désassimilation protéique ayant pris fin, la tâche du rein se trouve réduite à éliminer l'urée préalablement accumulée dans les tissus ; *l'excrétion rénale devient alors seulement efficace.* Comme l'indique l'observation de Cl... (et cette consta-

tation ne prouve-t-elle pas l'absence chez ce sujet de lésions rénales graves), la chute de l'azotémie peut désormais se produire très brusquement.

Dans son Mémoire sur l'« Insuffisance hépato-rénale aiguë », P. Merklen ajoutait en conclusion :

« La diurèse seule amène la guérison, mais à la condition d'être abondante et très prolongée. Il semble qu'une simple élévation de la courbe des urines ne suffise pas à libérer les patients; *il leur faut une émission d'urine soutenue plusieurs jours à un taux élevé.* On a bien l'impression que l'économie doit faire face à un large travail d'élimination, démonstration directe pour ainsi dire de l'atteinte subie ».

Nous pensons que cette constatation clinique si exacte de P. Merklen trouve ici sa justification physio-pathologique.

★ ★

Les deux observations qui vont suivre, furent étudiées avec MM. Garnier et Gerber. Comparables à la précédente, elles montrent combien il serait parfois illusoire d'établir le pronostic de la Spirochétose ictérogène sur le dosage de l'urée sanguine.

B..., 40 ans. Début le 29 Août. Evacué le 3 Septembre, pour embarras gastrique fébrile.

L'ictère est reconnu le 4.

A son entrée dans le service (4 Septembre), le malade présente un ictère de moyenne intensité. Foie douloureux. Rate perceptible sur une étendue de 4 travers de doigt. Température à 39°. Pouls à 116. Tachypnée.

Anurie. Urée de sérum : 2 gr. 40.

5 Septembre. — Anurie. Vomissements.

6 Septembre. — Vomissements. Céphalée et myosis. Crises convulsives. Le sujet émet dans la journée 40 centimètres cubes d'urine.

La ponction lombaire ramène un liquide trouble renfermant de nombreux lymphocytes et moyens mononucléaires.

Saignée. Urée du sérum : 3 gr. 66.

7 Septembre. — Le taux des urines atteint 40 centimètres cubes. Présence d'albumine. Céphalée constante. Diarrhée abondante. Température à 36°8. Pouls à 88. Agitation et loquacité.

8 Septembre. — Le malade a uriné 200 centimètres cubes. Les urines renferment des cylindres granuleux. Excitation légère. Selles diarrhéiques.

Urée du sérum : 5 gr. 03.

9 Septembre. — Nuit très agitée. Anxiété vive. Epistaxis et gingivorrhagie. Langue sèche. Emission de 200 centimètres cubes d'urine.

10 Septembre. — Agitation extrêmement vive. Anurie. Saignée.

Urée du sérum : 5 gr. 64

11 Septembre. — Même état. Ictère très accusé. Agitation très marquée. Température à 39°3. Pouls à 88. La diurèse atteint 1.250 centimètres cubes. Les urines sont de teinte orangée; elles ne renferment que des traces d'albumine.

12 Septembre. — Nuit plus calme. Emission de 850 centimètres cubes d'urine de teinte orangée foncée. Pouls à 100. Soubresauts des tendons.

Urée du sérum : 5 gr. 93.

13 Septembre. — Diarrhée abondante. Pouls régulier à 112. Respiration calme. Le sujet parvient à absorber 1/2 litre de lait.

Raideur légère de la nuque. Sujet couché en chien de fusil. Le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lom-

baire contient de nombreux mononucléaires. La quantité d'urine s'élève à 1.440 centimètres cubes.

Urée du sérum : 5 gr. 10.

Les jours suivants, l'état général s'améliore. La diurèse atteint 2 litres, puis 2.500, puis 3.000 centimètres cubes par nycthémère.

Le 16 Septembre. — Urée du sérum : 3 gr. 29.

Le 17 Septembre. — Apparition d'une double parotidite. L'ictère diminue d'intensité. Le taux des urines se maintient entre 1.500 centimètres cubes et 2 litres.

Le 20 Septembre. — Urée du sérum : 4 gr. 65.

L'état continue à s'améliorer régulièrement. La température s'élève à nouveau.

Le 23 Septembre. — Urée du sérum : 0 gr. 61.

Des traces d'albumine persistent dans l'urine jusqu'au 4 Novembre, date à laquelle le malade est envoyé en convalescence.

Ce cas constitue un nouvel exemple d'inhibition rénale au début de la Spirochétose. Durant les jours qui suivirent l'apparition de l'ictère, l'anurie devint complète. Du 4 au 8 Septembre, l'azotémie s'élevait de 2 gr. 40 à 5 gr. 03 alors même que les urines émises pendant cette période ne renfermaient qu'une très faible quantité d'albumine. Quarante-huit heures après le rétablissement de la diurèse, l'azotémie s'abaissait et la maladie évoluait vers la guérison.

Le taux si élevé de l'azotémie était encore ici dû à l'excès de désassimilation des substances protéiques. Chez ce sujet *privé de toute alimentation*, l'urée sanguine en l'espace de 4 jours augmentait de 2 gr. 63, c'est-à-dire qu'approximativement la quantité nouvelle

d'urée retenue dans les tissus pendant ce laps de temps atteignait 120 grammes; si l'on tient compte qu'une certaine quantité de déchets azotés s'éliminait par les divers émonctoires, on voit que la production d'urée était considérablement accrue durant cette période.

La deuxième observation concerne un malade qui guérit, alors que la rétention uréique avait atteint 6 gr. 24; c'est à notre connaissance le chiffre le plus élevé qui ait été constaté dans les formes curables de la Spirochétose.

En voici l'observation :

A... 31 ans. Début le 7 Novembre. Le malade est évacué le 10 pour bronchite et congestion pulmonaire.

Durant la période préictérique la température qui, le 11 Novembre, atteignait 39°7, descendit ensuite en lysis. Bronchite généralisée, Asthénie et myalgies. Langue sèche. Foie douloureux à la pression.

L'ictère apparaît le 13.

15 Novembre. — Ictère de moyenne intensité. Température 36°8. Pouls à 80.

Anurie. Saignée de 350 centimètres cubes.

16 Novembre. — Langue sèche. Sibilances disséminées. Température 36°6. Pouls à 85.

Le malade a émis 225 centimètres cubes d'urines de teinte orangée.

Albuminurie élevée

17 Novembre. — Même état. Volume des urines atteint 1.250 centimètres cubes. Urée du sérum : 4 gr. 30.

18 Novembre. — Malade abattu. Excitation légère. Urines atteignent 2.850 centimètres cubes. Urée du sérum : 6 gr. 24.

19 Novembre. — Le taux des urines s'élève à 2.250 centimètres cubes. Urée du sérum : 5 gr. 19.

21 Novembre. — Amélioration légère. Urines abondantes. 3.250 centimètres cubes. Diarrhée. Eruption érythémateuse généralisée. Urée du sérum : 4 gr. 57.

Du 22 au 25. — L'état s'améliore franchement. Le taux des urines se maintient très élevé entre 2.500 et 3.000 centimètres cubes.

25 Novembre. — Urée du sérum : 1 gr. 14.

28 Novembre. — L'ictère a presque entièrement disparu la température s'élève et décrit son cycle habituel. Urée du sérum : 0 gr. 31.

5 Décembre. — Urée du sérum : 0 gr. 35.

16 Décembre. — Urée du sérum : 0 gr. 21.

Nous avons résumé dans le tableau suivant les chiffres successifs du volume des urines, de la quantité d'urée éliminée, de la concentration uréique; nous avons ajouté parallèlement les variations du taux de l'urée sanguine et les modifications de la constante d'Ambard.

Jour de la maladie	Volume des urines par 24 heures. en centimètres cubes.	Concentration uréique. en grammes.	Quantité d'urée éliminée par 24 heures en grammes.	Azotémie	Constante uréo-sécrétoire
10 ^e	1.300	12	15.60	4.30	
11 ^e	2.750	10.98	30.19	6.24	
12 ^e	2.250	14.55	32.73	5.19	
14 ^e	3.250	19.74	64.15	4.57	
18 ^e	3.250	19.35	62.88	1.14	
21 ^e	2.650	13.90	36.83	0.31	0.063
28 ^e	3.200	8.36	26.75	0.35	0.091
39 ^e	3.800	6.92	26.29	0.21	0.072
49 ^e	»	»	»	0.18	0.061

On remarquera que chez ce sujet le taux de l'urée continuait de s'élever malgré le rétablissement de la crise urinaire. Le pouvoir de concentration du rein étant momentanément très abaissé, l'urée formée en excès s'accumulait dans les tissus. Ainsi est apparue une poussée passagère d'azotémie aiguë. *Le rein n'est parvenue les jours suivants à débarrasser l'organisme de cet excès d'urée qu'à la faveur de la crise polyurique* la concentration maxima de l'urée dans l'urine étant ainsi restée relativement faible.

Très rapidement d'ailleurs les reins récupéraient l'intégrité de leur fonctionnement; au 21^e jour de la maladie, la constante uréo-sécrétoire était de 0,063. Majorée durant la recrudescence fébrile, elle redevenait normale à la convalescence.

Ni l'élévation du taux de l'urée, ni sa persistance pendant plusieurs jours ne permettent donc d'après les précédentes observations d'établir avec certitude le pronostic de la Spirochétose ictérigène. Nous verrons même plus loin qu'un certain nombre de malades qui présentaient de graves lésions hépatiques ont succombé, sans que la rétention azotée ait atteint un chiffre semblable au précédent.

Ces exemples confirment une fois de plus la règle énoncée par M. Widal que seules les néphrites chroniques sont justiciables d'un pronostic basé sur le dosage de l'urée sanguine. Lorsque l'azotémie, — et tel est le cas chez les brightiques, — est uniquement conditionnée par l'imperméabilité rénale, l'urée se trouve retenue dans l'organisme parallèlement aux autres poisons azotés

plus actifs et encore inconnus dont elle permet de caractériser les variations ; elle constitue ainsi un témoin fidèle de l'intoxication azotée. Il semble au contraire qu'au cours des infections aiguës, telles les formes graves de la Spirochétose, où l'élévation considérable de l'azotémie est la conséquence pour une grande part de la désintégration des tissus, de l'hyperproduction d'urée, ces proportions ne soient plus maintenues, et qu'il existe une dissociation entre la quantité d'urée et la quantité de produits azotés toxiques, formés et retenus dans l'économie.

Une dernière remarque s'impose sur la toxicité de l'urée. Les expériences de Gréhant et Quinquand (1) en avaient fixé la dose mortelle à 3 grammes environ par kilo. Chez C..., dont nous avons rapporté plus haut l'observation, l'azotémie s'est maintenue durant 6 jours entre 5 grammes et 5 gr. 50 par litre. Etant donné l'égale diffusion de l'urée dans l'organisme, il est possible de déterminer approximativement la quantité de ce corps retenue dans les tissus par kilogramme ; le chiffre trouvé atteint 3 gr. 60. La dose mortelle paraît donc chez l'homme un peu plus élevée que celle indiquée par les auteurs précédents.

(1) Gréhant et Quinquand. L'urée est un poison. *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1884, page 383.

II. — L'Azotémie dans l'Hépatonéphrite spirochétienne mortelle.

En étudiant l'état anatomique du foie et des reins chez les sujets morts d'ictère infectieux à spirochètes, nous avons montré combien étaient variables, d'une observation à l'autre, les lésions de ces deux organes. Le tableau clinique, immuable, ne permet en aucune façon d'apprécier leur importance ou leur distribution respective. Il nous a paru que, dans des cas bien définis, la physio-pathologie parvenait à cette appréciation; les observations qui vont suivre nous serviront d'exemple.

S... 44. Début le 16 Décembre par nausées, vomissements, diarrhée.

Le malade est évacué pour état typhoïde, et soigné jusqu'au 29 dans une salle de typhiques. L'ictère étant reconnu, il passe à cette date dans le service des ictériques.

A son entrée, 29 Décembre. Ictère peu accentué. Asthénie profonde. Langue sèche. Dyspnée très vive. Température 37°5. Foie et rate normaux.

Le malade émet dans la journée 40 centimètres cubes d'urines qui contiennent des cylindres granuleux. Urée du sérum : 5 gr. 59.

Concentration de l'urée dans l'urine : 10 gr. 64 par litre.

A 18 heures, le sujet meurt brusquement au cours d'une crise dyspnéique.

S... Début le 21 Septembre; l'ictère est reconnu le 26. Le malade est gardé dans une ambulance jusqu'au 30.

A son entrée (1^{er} Octobre) l'ictère est intense. Abattement

langue sèche; température 37°5, pouls à 90. Météorisme abdominal. Le foie ne semble pas hypertrophié. Rate percutable sur 3 travers de doigt.

2 Octobre. — L'ictère a encore augmenté d'intensité. Subdélire.

Le malade depuis son entrée dans le service n'a émis que quelques centimètres cubes d'urine (40 centimètres cubes environ). Urée du sérum : 3 gr. 64.

Concentration de l'urée dans l'urine : 10 gr. 63

Dans la soirée, la dyspnée s'accuse. Agitation.

Le sujet succombe, à 19 heures.

P... Début le 8 Mai. L'ictère est reconnu le 15.

16 Mai. — Ictère intense. Epistaxis. Langue sèche. Foie douloureux dans la région vésiculaire. Rate légèrement augmentée de volume. Tension artérielle (Pachon) : 15-10.

A 15 heures, crise épileptiforme avec morsure de la langue.

L'ictère paraît avoir augmenté d'intensité.

Le sujet émet dans la journée 100 centimètres cubes d'urine. Urée du sérum : 4 gr. 21.

Le malade succombe le 17 Mai à 5 heures.

M... Début le 1^{er} Octobre. Ictère le 7.

8 Octobre. — Ictère intense Abattement. Langue sèche. Bruits du cœur très assourdis. Tension artérielle (Pachon) : 15-8. Foie douloureux. Rate hypertrophiée.

9 Octobre. — Etat nauséux. vertiges. Délire avec agitation dans la journée. Depuis son entrée dans le service le malade n'a émis que 40 centimètres cubes d'urine.

Présence d'albuminurie dans les urines. Urée du sérum : 2 gr. 96.

16 Octobre. — Même état. Le taux des urines s'élève dans la journée à 100 centimètres cubes. Urée du sérum : 3 gr. 89.

Le malade succombe dans la nuit du 10 au 11 Octobre.

On notera chez ces sujets l'importance et la précocité

de l'oligurie. Au moment de leur entrée dans le service, l'anurie était presque complète; en aucun cas, la diurèse ne devait dépasser ultérieurement 100 centimètres cubes par nyctémère. Les reins avaient pourtant gardé une perméabilité relative à l'urée; la concentration uréique atteignait dans les deux cas où elle fut cherchée 10 gr. 63 et 10 gr. 64, chiffres que l'on peut considérer comme représentant la concentration maxima. L'azotémie était donc pour une part relativement importante, due à l'oligurie.

Les examens anatomiques ont donné chez ces sujets des résultats parfaitement comparables; alors que la dislocation des travées hépatiques était complète, les reins ne présentaient que des lésions parcellaires; dans deux cas même, ces altérations semblaient minimes.

Nous nous croyons en droit de rapprocher ces constatations des résultats expérimentaux rapportés par M. Roger et auxquels nous faisons précédemment allusion. Etant donné l'action inhibitrice qu'exerce sur l'épithélium rénal, les produits de l'autolyse cellulaire hépatique, il est permis de se demander si l'arrêt de la sécrétion aqueuse qui, pour une certaine part, conditionnait l'azotémie, ne reconnaissait pas dans ces différents cas cette origine.

*
* *

Chez le malade suivant, il nous fut au contraire possible d'apprécier durant la vie la gravité des lésions rénales.

D... Début le 21 Octobre. Le malade est soigné durant quatre jours dans une ambulance pour une néphrite aiguë; l'ictère apparaît le 24.

A son entrée dans le service, 27 Octobre, l'état général paraît grave. Le malade est abattu, voix éteinte, langue sèche. Ictère bien accusé. Foie douloureux à la palpation. Rate normale. Tension artérielle : 44-6 (Pachon).

28 Octobre. — L'ictère a encore augmenté. Vomissements fréquents. Crampes musculaires.

La diurèse atteint 500 centimètres cubes dans la journée.

Les urines renferment une importante quantité d'albumine.

Urée du sérum : 2 gr. 42.

Concentration uréique : 3 gr. 94.

Injection de 500 centimètres cubes de sérum glycosé.

29 Octobre. — Ictère intense. Amblyopie. Tension artérielle : 17-7.

Injection de 500 centimètres cubes de sérum glycosé.

Le taux des urines atteint 500 centimètres cubes.

30 Octobre. — Gingivorrhagie. Etat nauséux.

Le malade a uriné 900 centimètres cubes.

Injection dans la journée de 500 centimètres cubes de sérum glycosé.

31 Octobre. — Hémorragie intestinale abondante. Les urines, dont la quantité totale n'a pu être appréciée, renferment une forte proportion d'albumine.

11 Novembre. — Affaiblissement progressif. Torpeur et coma. Le sujet succombe à 19 h. 30.

Le tableau clinique que présentait ce sujet à son arrivée dans le service, était dans ses grands traits, analogue à celui des observations précédentes. Il eut été impossible, en se basant sur la symptomatologie de présumer de l'importance respective des lésions rénales et hépatiques.

Nous constatons pourtant qu'alors que la diurèse atteignait encore 500 centimètres cubes, le taux de la concentration uréique ne dépassait pas 3 gr. 94. Le rein conservait une perméabilité aqueuse relative; les injections de sérum glycosé qui furent pratiquées les jours suivants, devaient d'ailleurs maintenir la diurèse entre 500 et 900 centimètres cubes. Au contraire, la perméabilité à l'urée était extrêmement diminuée. L'azotémie paraissait donc l'indice de lésions organiques graves.

A l'autopsie de ce malade, nous n'avons observé que des lésions très discrètes du foie; les reins prélevés aussitôt après la mort et soumis à l'action des fixateurs les plus divers, présentaient *des altérations très profondes et généralisées des tubes contournés; la presque totalité des cellules était atteinte de lésions de cytolyse du 2^e et du 3^e degré.*

*
* *

Chez certains sujets, l'azotémie subit une ascension continue et sans cesse croissante qui l'amène bientôt à un taux très notablement supérieur aux précédents. Dans tous les cas où le sang contenait des doses énormes d'urée, nous avons noté à l'autopsie, l'absence à peu près complète de lésions hépatiques.

Cette constatation mérite d'être opposée au degré souvent relativement faible de l'azotémie, lorsque les lobules hépatiques sont complètement désorganisés; elles montrent la participation du foie dans la formation de l'urée aux dépens des protéiques tissulaires.

L'intégrité du foie que nous avons ainsi pu reconnaître chez les hyperazotémiques, se trouve confirmée par l'observation de MM. Widal et Abrami, où l'urée dosée dans le liquide céphalo-rachidien s'éleva jusqu'à 7 gr. 64 par litre. A l'autopsie de leur malade, ces auteurs ne constatèrent que des lésions très discrètes du foie, associées à un processus hyperplasique très marqué.

Un cas que nous avons étudié avec MM. M. Garnier et Gerber est encore plus démonstratif, le taux de l'azotémie ayant atteint un chiffre très supérieur.

A..., 20 ans. Début le 1^{er} Août par frissons, courbature. Ictère le 5.

8 Août. — Ictère de moyenne intensité. Langue sèche. Myalgies très vives. Météorisme abdominal. Foie et rate normaux. Température 36°.

10 Août. — Ictère intense. Hoquet persistant. Selles méloéniques. Le sujet n'a émis que 150 centimètres cubes d'urine. Urée du sérum : 6 gr. 70.

11 Août. — Langue sèche. Hoquet continu. L'ictère a encore augmenté d'intensité. Vomissements noirâtres. Selles méloéniques. Emission de 100 centimètres cubes d'urine. Température 36°. Saignée. Urée du sérum : 8 gr.

12 Août. — Même état. Epistaxis. Torpeur. Selles méloéniques. Température 36°. Pouls 84. Le malade n'urine que 100 centimètres cubes.

13 Août. — Respiration irrégulière. Torpeur. Myosis. Secousses musculaires. Amaigrissement.

100 centimètres cubes d'urine. La concentration de l'urée dans l'urine atteint 11 gr. 8 par litre. Urée du sérum : 9 gr. 20.

Le malade présente une selle hémorragique dans la journée. Mort à 13 heures.

La rétention uréique qui atteignit trois heures avant la mort 9 gr. 20, nous paraît être la plus importante qui jusqu'alors ait été rapportée. En supposant le poids du sujet égal à 65 kilogrammes, la quantité d'urée retenue dans les tissus peut être approximativement évaluée à 120 grammes. On voit par cet exemple l'importance de la dénutrition azotée dans les formes mortelles de la maladie.

L'examen des coupes ne devait révéler que des lésions minimales du foie; comme il était aisé à prévoir, un grand nombre de cellules présentaient un volume énorme et possédaient un noyau hypertrophié.

*
* *

Dans une dernière modalité, le foie et les reins sont simultanément intéressés. Il est alors bien difficile d'établir le degré de la participation rénale et hépatique, l'évolution est souvent d'ailleurs si rapidement mortelle qu'elle limite toute investigation. A titre de comparaison, nous rapportons l'observation suivante :

F... Début le 16 Octobre. Courbature et myalgies très vives. Ictère le 19.

22 Octobre. — Ictère intense. Langue sèche. Hoquet constant. Etat nauséux. Gingivorrhagie. Dyspnée très vive.

Foie douloureux à la palpation. Rate normale.

Selles mélaniques.

Tension artérielle : 47,6,5. Température 37°. Pouls 120. Anurie. Urée de sérum : 4 gr. 57.

23 Octobre. — Le malade a uriné 40 centimètres cubes. Les urines renferment une proportion notable d'albumine. Dyspnée vive. Agitation.

Tension artérielle : 16/6,5. Température 37°. Pouls 80.
Urée du sérum : 5 gr. 42.

Mort brusque à 16 h. 30.

Les coupes du foie nous ont révélé en quelques points un début de dissociation des travées hépatiques; un nombre relativement élevé de cellules étaient nécrosées. Au niveau des reins on constatait des lésions parcel-laires de l'épithélium des tubuli et une infiltration inters-titielle très notable.

*
* *

Chez les sujets qui succombent à une période avancée de l'affection, la progression des accidents est toute différente. Très diminuée au début de l'ictère, la diurèse se rétablit progressivement; le rein récupère sa per-méabilité à l'eau et à l'urée, l'azotémie décroît. Du 15^e au 20^e jour de la maladie, le taux de l'urée sanguine s'élève à nouveau, *alors même que la sécrétion aqueuse de-meure normale*. Le rein perd son pouvoir de concentrer l'urée.

L'observation suivante que nous avons étudiée avec MM. Garnier et Gerber est un bel exemple de néphrite spirochétienne tardive :

P... Début le 15 Novembre. Ictère le 18.

20 Novembre. — Ictère de moyenne intensité. Foie et rate normaux. Pouls à 84. Température 37°. Anurie.

21 Novembre. — Ictère intense. Le malade émet 50 centi-mètres cubes d'urine orangée. Albuminurie notable.

23 Novembre. — Le taux des urines s'élève à 2,250 centi-mètres cubes; leur teinte est acajou. Pouls à 80, irrégulier et inégal.

26 Novembre. — Ictère intense. Etat de prostration. Le sujet a émis 2.750 centimètres cubes d'urine.

28 Novembre. — Malgré l'importance de la diurèse qui atteint 2.730 centimètres cubes, l'état général s'aggrave. Adynamie. Torpeur. Langue sèche. Hoquet. Vomissements fréquents.

Du 28 Novembre au 1^{er} Décembre. — L'état demeure stationnaire. Le taux des urines oscille entre 2.500 et 3.000 centimètres cubes; l'albuminurie n'atteint que 0 gr. 05.

Adynamie. Vomissements constants. L'auscultation du cœur révèle le 1^{er} Décembre, la présence d'un souffle bref, râpeux, mésosystolique dans la région de la pointe. Température entre 36° et 36°5.

6 Décembre. — La coloration des téguments s'atténue. Langue humide. Le malade parvient à s'alimenter très légèrement. Le taux des urines se maintient à 2.500 centimètres cubes.

8 Décembre. — Les selles se recolorent. Le sujet se plaint d'une douleur dans la région épigastrique, le souffle cardiaque s'atténue. La température s'élève à nouveau et atteint 38.

10 Décembre. — Le taux des urines s'abaisse à 750 centimètres cubes. L'albuminurie atteint 0 gr. 30 par litre. Myosis. L'alimentation est réduite depuis le 5, à un verre de lait par jour et à une petite quantité de bouillon et d'eau albuminée. Température 37°. Pouls : 100.

12 Décembre. — Eruption purpurique sur le thorax et les cuisses. Hoquet.

13 Décembre. — L'éruption purpurique s'est étendue. La teinte des urines à peine foncée paraît lors de proportion avec la coloration des téguments. Alimentation presque nulle. Le souffle cardiaque a disparu. Urines : 1.000 centimètres cubes.

17 Décembre. — Excitation légère. Crises convulsives dans la journée avec morsure de la langue. Vomissements san-

glants. Selles diarrhéiques. Température 36°8. Pouls 74. Urines : 1.500 centimètres cubes.

19 Décembre. — Affaiblissement progressif. Alimentation nulle. Amaigrissement considérable. Délire. Selles méconiques. Température 35°8. Le sujet a uriné 100 centimètres cubes; les urines sont de teinte orangée; elles renferment 0 gr. 10 d'albumine.

20 Décembre. — Même état. Langue sèche. Coma. Le malade succombe le 21.

Nous avons indiqué dans le tableau suivant les variations successives du volume des urines, de la concentration de l'urée urinaire, de l'azotémie, de la constante uréo-sécrétoire :

Jour de la maladie	Volume des urines par 24 heures, en centimètres cubes.	Concentration uréique, en grammes.	Quantité totale d'urée éliminée par 24 heures en grammes.	Azotémie	Constante uréo-sécrétoire
13 ^e	3.000	20.13	60.39	4.94	0.56
15 ^e	2.500	20.13	50.34	4	0.548
16 ^e	3.000	19.22	57.66	3.40	0.46
20 ^e	2.700	18.44	49.78	2.88	0.397
23 ^e	1.780	17.53	31.20	2.26	0.388
26 ^e	»	13.45	»	2.63	0.716
30 ^e	750	8.44	6.33	4.86	1.89
33 ^e	1.500	10.13	15.19	3.61	1.53
35 ^e	1.000	13.03	13.03	5.89	1.97

Ainsi chez ce sujet le taux de la concentration uréique a progressivement décro; il a dès lors suffi que la crise polyurique prenne fin pour que l'azotémie s'élève dans des proportions considérables. On notera pourtant que le volume des urines s'est maintenu à un taux sensiblement normal jusqu'à la veille de la mort.

La même évolution se retrouve dans le cas de G..., mort au 39^e jour et dont nous avons précédemment rapporté l'observation avec M. M. Garnier à la Société médicale des Hôpitaux.

G..., 29 ans.

Début le 10 Septembre par frissons, céphalée, fièvre, vomissements. Le malade est évacué le 26 pour embarras gastrique avec fièvre intense; l'ictère apparaît le 17.

A son entrée dans le service, 18 Septembre, ictère de moyenne intensité. Foie légèrement douloureux, au niveau de la région vésiculaire. Rate hypertrophiée. Pouls à 104. Température 37°2. Abattement et anxiété.

19 Septembre. — *Anurie complète depuis 36 heures.* Température 37°6. Pouls à 160.

Quelques taches purpuriques sur l'abdomen. Urée du sérum : 2 gr. 70.

20 Septembre. — Ictère intense. Pouls à 86.

Le taux des urines s'élève à 1.250 centimètres cubes.

21 Septembre. — La diurèse atteint 2.000 centimètres cubes.

22 Septembre. — Amélioration notable. Le taux des urines égale 3.000 centimètres cubes. Urée du sérum : 3 gr. 98.

Du 22 au 25. — La diurèse varie entre 2.000 et 2.500 centimètres cubes.

Pouls faible et inégal.

25 Septembre. — Urée du sérum : 2 gr. 60.

28 Septembre. — Le taux des urines se maintient entre 2.500 et 2.900 centimètres cubes.

Amélioration marquée.

Du 29 au 7 Octobre. — Recrudescence fébrile; durant toute cette période, l'urine diminue de quantité et n'atteint quotidiennement que 1.250 à 1.500 centimètres cubes.

Le 2 Octobre. — Urée de sérum : 4 gr. 87.

Le 5 Octobre. — Urée du sérum : 2 gr. 66.

L'état général devient précaire, les vomissements sont fréquents; le 5, apparaissent des épistaxis répétées.

Du 7 Octobre au 12. — La diurèse atteint respectivement 2.250, 1.500, 1.600, 1.500, 1.750 centimètres cubes.

Le 12 Octobre. — Urée du sérum : 3 gr. 15.

Abattement marqué.

Le 14. — La température se relève légèrement; le 16, apparaît un phlegmon parotidien. La diurèse atteint 2.500 centimètres cubes. Abattement progressif. Malgré une intervention précoce, le sujet succombe le 21 dans le collapsus.

Le cas de B... mort au 19^e jour est identique. Chez ce sujet le volume des urines durant les jours qui précèdent l'issue fatale varia entre 1500 et 1000 centimètres cubes; l'azotémie du 8^e au 13^e jour s'éleva pourtant de 3 gr. 33 à 4 gr. 97.

A l'autopsie de tous ces malades morts *azotémiques*, malgré le maintien de la diurèse, nous avons observé de graves lésions rénales; la majorité des cellules des tubes contournés étaient atteintes d'homogénéisation protoplasmique; dans la lumière des tubes apparaissaient de nombreux cylindres granuleux.

On voit ainsi combien ces constatations s'opposent aux précédentes. Au début de l'ictère, les malades meurent *oliguriques ou anuriques*, alors que l'autopsie ne révèle habituellement que des lésions parcellaires de l'épithélium rénal, parfois même les reins paraissent sains. L'observation de malades qui guérissent après être restés anuriques durant plusieurs jours montre d'ailleurs que la restauration intégrale du fonctionne-

ment rénal parvient à s'opérer très rapidement. On ne peut donc considérer l'anurie qui suit l'apparition de l'ictère comme l'indice de lésions organiques graves.

Chez les sujets qui succombent à une période plus avancée de l'affection, les éliminations aqueuses sont au contraire conservées jusqu'à l'approche de la mort. L'azotémie très élevée que présentent les malades tient à l'imperméabilité du rein à l'urée : elle est la marque d'altérations profondes du parenchyme rénal que confirme dans tous les cas l'autopsie.

■
* *

Une notion clinique ancienne faisait dépendre de l'état des reins le pronostic de l'ictère infectieux; l'étude de la Spirochétose ictérigène vient pleinement la justifier. Les sujets atteints d'ictère grave spirochétien succombent, comme nous l'avons montré au cours de ce travail, dans l'insuffisance rénale, que celle-ci soit due à la coexistence de lésions rénales et hépatiques ou qu'elle exprime le retentissement des lésions du foie et des produits toxiques de désintégration hépatique et tissulaire sur le fonctionnement des reins. L'essai de dissociation physio-pathologique de l'hépatonéphrite que nous avons tenté vient ainsi confirmer les règles que l'expérience clinique avait depuis longtemps établies.

CONCLUSIONS

I. — La découverte par les auteurs japonais Inada et Ido de « *Spirocheta ictero-hemorrhagiæ* » agent habituel de l'ictère infectieux fébrile, permis d'individualiser une entité morbide nouvelle. La forme commune de la Spirochétose ictérigène est l'ictère à recrudescence fébrile, type clinique étudié autrefois par Mathieu et Weil; les formes graves de l'affection se caractérisent par l'association à l'ictère de symptômes d'insuffisance rénale. Sitôt la jaunisse apparue, le taux des urines s'abaisse considérablement; souvent même l'oligurie fait place à l'anurie. Le tableau morbide paraît alors identique à celui précédemment décrit sous les noms « d'hépto-néphrite », « d'insuffisance hépto-rénale », d'ictère grave à forme rénale ». C'est au cours d'accidents urémiques que la mort survient entre le huitième et douzième jour; il est beaucoup plus rare que l'issue fatale se produise après le deuxième septenaire.

II. — En raison de cette rapide évolution, le diagnostic bactériologique de l'ictère grave spirochétien est parfois très malaisé à établir. Les agglutinines et les

immunisines ne peuvent être mises en évidence d'une façon constante dans le sang qu'à dater du quinzième jour de la maladie; l'élimination des Spirochètes par les urines ne s'opère habituellement qu'à une période encore plus tardive. On ne saurait donc, sur l'insuccès de ces recherches, infirmer l'origine spirochétienne de l'ictère.

Le seul procédé qui puisse être mis en œuvre dès les premiers jours de l'ictère pour en éclairer la nature, consiste en la transmission expérimentale de l'infection par l'inoculation du sang à l'animal; les résultats obtenus sont malheureusement très inconstants.

Le diagnostic étiologique devra donc s'appuyer sur la constatation de Spirochètes dans les différents organes, particulièrement les reins. Souvent les parasites ne s'y trouvent qu'en très petit nombre; aussi sera-t-il nécessaire de multiplier les coupes.

III. — L'état du foie chez les sujet morts d'ictère infectieux à Spirochètes est extrêmement variable :

Dans certains cas, les lésions que présente le foie sont très discrètes; même en utilisant les colorations les plus électives, le nombre de cellules dégénérées paraît minime. La continuité des canalicules biliaires intercellulaires n'est qu'exceptionnellement interrompue.

Il semble donc impossible, dans l'état actuel des techniques histologiques de caractériser l'altération cellulaire qui intervertit le mode d'excrétion de la bile.

Habituellement, le tissu hépatique est plus gravement intéressé; les cellules nécrosées tantôt isolées, tantôt groupées en amas, sont irrégulièrement réparties dans les lobules.

La dislocation des travées hépatiques, décrite autrefois par Hanot, représente le terme ultime des lésions que peut engendrer le spirochète. Par suite de la rupture du squelette fibro élastique du lobule, toutes les cellules, dont un grand nombre ont dégénéré, se trouvent dissociées. Quelle que soit la gravité des lésions, la nécrose graisseuse ne prend jamais une importance considérable; elle ne peut être comparée à celle que l'on observe au cours de l'atrophie jaune aiguë.

Chez les sujets qui succombent à une période avancée de l'affection, entre le 20^e et le 35^e jour, le foie paraît en état de rétention biliaire. Tous les canalicules qui avoisinent la zone centrale des lobules ont leur lumière comblée par de gros amas de pigments; les cellules qui entourent les veines sus-hépatiques contiennent également de nombreuses granulations pigmentaires.

A ces lésions, si variables dans leur étendue, un processus hyperplasique est constamment associé; il se caractérise par la fréquence des figures de Karyokinèse que l'on rencontre sur les coupes et par le grand nombre de cellules qui ont doublé ou même triplé de volume.

Cette réaction hyperplasique est extrêmement marquée dans certains cas où son degré semble hors de proportion avec l'étendue des altérations cellulaires. Aussi ne peut-on la considérer comme un simple phénomène de régénération hépatique; elle traduit l'action irritative qu'exerce le spirochète sur le foie.

IV. — L'étude histologique des reins révèle habituellement l'intégrité parfaite des glomérules de Malpighi

ainsi que l'infiltration très notable du tissu interstitiel par des éléments embryonnaires.

L'état de l'épithélium rénal est au contraire sujet aux plus grandes variations.

Il est possible de constater en certains cas la cytolyse complète de la presque totalité des cellules des tubes contournés. Le plus souvent, les lésions sont beaucoup moins étendues; un nombre relativement restreint de cellules ont perdu leur bordure en brosse et subi la cytolyse ou l'homogénéisation protoplasmique.

Parfois même l'immense majorité des cellules paraît saine, à en juger, par la conservation parfaite et l'ordonnance régulière des granulations intra-protoplasmiques; seuls, les bâtonnets de Heidenhain ont diminué de nombre. Malgré leur intégrité, les cellules des tubes contournés ne contiennent aucune granulation pigmentaire, et manifestent ainsi la suspension complète de leur activité fonctionnelle.

Lorsque la mort est survenue à une période tardive de l'évolution; les lésions épithéliales sont toujours très accusées. L'examen des coupes révèle en même temps la présence dans le tissu interstitiel de nombreuses fibrilles conjonctives.

V. — L'état respectif du foie et des reins chez les sujets morts d'ictère à Spirochètes affecte les modalités les plus diverses :

Dans la majorité des cas, les deux organes concurremment atteints présentent des lésions parcellaires.

Plus rarement, l'examen des coupes dénote l'intégrité à peu près parfaite du foie; les cellules des tubes con-

lournés, dans leur presque totalité, ont par contre subi la cytolyse complète.

En une dernière variété, le processus dégénératif a frappé presque exclusivement le foie dont toutes les travées sont dissociées. L'épithélium rénal semble à peu près intact.

Le tableau clinique immuable ne permet, par ce fait, ni de préjuger de l'atteinte respective de ces deux organes, ni d'en apprécier l'importance. Certains sujets succombent alors que dans l'état actuel de nos connaissances, les constatations anatomiques ne parviennent pas à justifier cette évolution.

La contradiction n'est qu'apparente à l'égard du foie; les signes d'insuffisance hépatique restent en effet toujours très discrets et les lésions observées à l'autopsie, si profondes soient-elles, associées à un processus hyperplasique éventuellement réparateur.

L'opposition est au contraire formelle vis-à-vis des reins, dont l'activité fonctionnelle peut être entièrement suspendue en l'absence d'altérations histologiquement appréciables.

VI. — A l'appui de la clinique, l'expérimentation permet de reconnaître qu'au cours de l'infection spirochétienne, l'activité fonctionnelle du foie est momentanément accrue. Chez l'animal, comme dans certains cas chez l'homme, on observe durant les premiers jours de la maladie une augmentation notable de la sécrétion biliaire. Cette polycholie est la conséquence de la destruction intense des hématies qui précède ou accompagne l'ictère et qu'attestent les réactions macrophagi-

ques de la moelle osseuse et de la rate, l'anémie des malades, les modifications de la résistance globulaire.

L'hyperazoturie est un autre témoignage de la suractivité fonctionnelle du foie; elle traduit en même temps l'importance de la désintégration des tissus dans la Spirochétose. A la condition d'être recherché dès le début de l'ictère ce symptôme est constant; il rend compte chez les sujets dont le fonctionnement rénal est troublé du degré extrêmement élevé de l'azotémie. Ces phénomènes d'hyperhépatie doivent être mis en regard des constatations histologiques (augmentation du volume des cellules hépatiques, fréquence des karyokinèses).

VII. — L'azotémie est un symptôme constant. Dans les formes bénignes de la Spirochétose, elle dépend à la fois de l'oligurie et de lésions rénales passagères. Le rein dont le pouvoir de concentration est momentanément abaissé, devient incapable d'éliminer l'urée produite en excès. Cette élimination ne s'opère qu'à la faveur de la crise polyurique qui suit immédiatement ou de très près l'apparition de l'ictère et qui permet au rein d'excréter une quantité considérable d'urée sans élever son taux de concentration. Très rapidement, le taux de l'azotémie s'abaisse et le fonctionnement rénal redevient normal.

Chez certains sujets, la rétrocession de l'azotémie peut ne pas suivre immédiatement l'établissement de la crise polyurique. Il convient de faire en ce cas quelques réserves sur l'existence de lésions organiques durables qu'indique la majoration de la constante d'Ambard longtemps après la guérison.

Dans les formes très sévères de l'affection, l'anurie est complète au moment où apparaît l'ictère. En raison de l'importance de la désintégration protéique, le taux de l'azotémie atteint alors un chiffre extrêmement élevé. La guérison peut néanmoins être obtenue par « restitutio ad integrum » de la fonction rénale; en quelques jours, le coefficient uréo-sécrétoire redevient normal. Cette évolution si brève indique, comme l'avaient fait prévoir les examens histologiques, que l'anurie qui survient au début de l'ictère peut être indépendante de lésions organiques graves et ne relever que d'un phénomène d'inhibition rénale.

Durant la courte évolution de l'hépto-néphrite aiguë mortelle, la physio-pathologie permet en certains cas d'apprécier l'atteinte respective de ces deux organes. Elle parvient à reconnaître si l'insuffisance rénale dans laquelle succombent ces malades est due à de graves altérations des cellules des tubuli ou si elle traduit leur inhibition fonctionnelle, modalité que la clinique confond toujours en une même symptomatologie.

VIII. — Aussi bien par la clinique que par l'anatomie et la physio-pathologie, l'ictère grave spirochétien se différencie de l'ictère grave par atrophie jaune aiguë qui seul réalise le tableau morbide de l'insuffisance hépatique.

Vu : le Président,
TEISSIER

Vu : le Doyen,
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. POINCARÉ

Coulommiers. — Imb. DESSAINT et C^e, 41, rue de Melun.
